

<p align="center">RESOLUÇÃO RDC N.º 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010</p> <p align="center">Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.</p>	<p align="center">PIC/S 2018</p>
<p align="center">TÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS</p>	<p align="center">GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I PE 009-14 (Part I) 1 July 2018</p>
<p align="center">CAPÍTULO I OBJETIVO</p>	
<p>Art. 1º Esta resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias.</p> <p>§ 1º Fica internalizada a Resolução GMC nº 15/09 – “Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos e Mecanismo de Implementação no âmbito do MERCOSUL”, que estabeleceu a adoção do Relatório nº 37 da OMS (WHO <i>Technical Report Series 908</i>), publicado em 2003.</p> <p>§ 2º Podem ser adotadas ações alternativas às descritas nesta resolução de forma a acompanhar o avanço tecnológico ou atender a necessidades específicas de determinado medicamento, desde que essas sejam validadas pelo fabricante e que a qualidade do medicamento seja assegurada.</p>	
<p align="center">CAPÍTULO II ABRANGÊNCIA</p>	
<p>Art. 2º Os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes desta resolução em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos em desenvolvimento destinados a ensaios clínicos.</p> <p>Parágrafo único. As atividades relacionadas às substâncias sujeitas ao controle especial, ou medicamentos que as contenham, deverão obedecer ao disposto em legislação específica, além dos requisitos contidos nesta resolução.</p>	
<p>Art. 3º Os medicamentos registrados somente devem ser fabricados por empresas devidamente licenciadas e autorizadas para esta atividade, que devem ser regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes.</p>	

<p>Art. 4º Esta resolução não abrange todos os aspectos de segurança ocupacional ou proteção ambiental, os quais são regulamentados por legislação específica.</p> <p>Parágrafo único. O fabricante deve garantir a segurança dos trabalhadores e tomar as medidas necessárias para a proteção do meio ambiente.</p>	
<p style="text-align: center;">CAPÍTULO III DEFINIÇÕES</p>	<p style="text-align: center;">GLOSSARY (PE 009-14 Annexes)</p>
<p>Art. 5º Para efeito desta resolução, são adotadas as seguintes definições:¹</p>	
	<p>(I) Action limit Established criteria, requiring immediate follow-up and corrective action if exceeded.</p>
	<p>(I) Alert limit Established criteria giving early warning of potential drift from normal conditions which are not necessarily grounds for definitive corrective action but which require follow-up investigation.</p>
	<p>(I) Biogenerator A contained system, such as a fermenter, into which biological agents are introduced along with other materials so as to effect their multiplication or their production of other substances by reaction with the other materials. Biogenerators are generally fitted with devices for regulation, control, connection, material addition and material withdrawal.</p>
	<p>(I) Biological agents Microorganisms, including genetically engineered microorganisms, cell cultures and endoparasites, whether pathogenic or not.</p>
	<p>(I) Cell bank <i>Cell bank system:</i> A cell bank system is a system whereby successive batches of a product are manufactured by culture in cells derived from the same master cell bank (fully characterised for identity and absence of contamination). A number of containers from the master cell bank are used to prepare a working cell bank. The cell bank system is validated for a passage level or number of population doublings beyond that achieved during routine production. <i>Master cell bank:</i> A culture of (fully characterised) cells distributed into containers in a single operation, processed together in such a manner as to ensure uniformity and stored in such a manner as to ensure stability. A master cell bank is usually stored at -70°C or lower. <i>Working cell bank:</i> A culture of cells derived from the master cell bank and intended for use in the preparation of production cell cultures. The working cell bank is usually stored at -70°C or lower.</p>

	<p>(I) Cell culture The result from the in-vitro growth of cells isolated from multicellular organisms.</p>
	<p>(I) Crude plant (vegetable drug) Fresh or dried medicinal plant or parts thereof.</p>
	<p>(I) Cryogenic vessel A container designed to contain liquefied gas at extremely low temperature.</p>
	<p>(I) Cylinder A container designed to contain gas at a high pressure.</p>
	<p>(I) Exotic organism A biological agent where either the corresponding disease does not exist in a given country or geographical area, or where the disease is the subject of prophylactic measures or an eradication programme undertaken in the given country or geographical area.</p>
	<p>(I) Infected Contaminated with extraneous biological agents and therefore capable of spreading infection.</p>
	<p>(I) Liquifiable gases Those which, at the normal filling temperature and pressure, remain as a liquid in the cylinder.</p>
	<p>(I) Manifold Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be filled simultaneously from the same source.</p>
	<p>(I) Media fill Method of evaluating an aseptic process using a microbial growth medium. (Media fills are synonymous to simulated product fills, broth trials, broth fills etc.).</p>
	<p>(I) Medicinal plant Plant the whole or part of which is used for pharmaceutical purpose.</p>
	<p>(I) Radiopharmaceutical "Radiopharmaceutical" means any medicinal products which, when ready for use, contains one or more radionuclides (radioactive isotopes) included for a pharmaceutical purpose.</p>
	<p>(I) Return Sending back to the manufacturer or distributor of a medicinal products which may or may not present a quality defect.</p>
	<p>(I) Seed lot <i>Seed lot system:</i> A seed lot system is a system according to which successive batches of a product are derived from the same master seed lot at a given passage level. For routine production, a working seed lot is prepared from the master seed lot. The final product is derived from the working seed lot and has not undergone more passages from the master seed lot than the vaccine shown in clinical studies to be satisfactory with respect to safety and efficacy. The origin and the passage history of the master seed lot and the working seed lot are recorded. <i>Master seed lot:</i> A culture of a micro-organism distributed from a single bulk into containers in a single operation in such a manner as to ensure uniformity, to prevent contamination and to ensure stability. A master seed lot in liquid form is usually stored at or below -70°C. A freeze-dried master seed lot is stored at a temperature known to ensure stability.</p>

	<i>Working seed lot.</i> A culture of a micro-organism derived from the master seed lot and intended for use in production. Working seed lots are distributed into containers and stored as described above for master seed lots.
	(I) Starting material Any substance used in the production of a medicinal products, but excluding packaging materials.
	(I) Sterility Sterility is the absence of living organisms. The conditions of the sterility tests are given in the European (or other relevant) Pharmacopoeia.*
I - ação corretiva: ação adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável;	
II - ação preventiva: ação adotada para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável;	
III – ajuste: operação destinada a fazer com que um instrumento de medição tenha desempenho compatível com o seu uso;	
IV - amostras de referência: amostras de matérias-primas e de produtos terminados mantidas pelo fabricante, devidamente identificadas, por um período definido. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro da quantidade necessária para efetuar todas as análises previstas;	
V - amostra representativa: quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise para liberação do lote de material ou produto;	
VI – antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos;	(I) Air lock An enclosed space with two or more doors, and which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing class of cleanliness, for the purpose of controlling the air-flow between those rooms when they need to be entered. An air-lock is designed for and used by either people or goods.
VII – área: espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas;	
VIII - área limpa: área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior;	(I) Clean area An area with defined environmental control of particulate and microbial contamination, constructed and used in such a way as to reduce the introduction, generation and retention of contaminants within the area. Note: The different degrees of environmental control are defined in the Supplementary Guidelines for the Manufacture of sterile medicinal products.
	(I) Clean/contained area An area constructed and operated in such a manner that will achieve the aims of both a clean area and a contained area at the same time.
	(I) Containment The action of confining a biological agent or other entity within a defined space. <i>Primary containment.</i> A system of containment which prevents the escape of a biological agent into the immediate working environment. It involves the use of

	<p>closed containers or safety biological cabinets along with secure operating procedures.</p> <p><i>Secondary containment:</i> A system of containment which prevents the escape of a biological agent into the external environment or into other working areas. It involves the use of rooms with specially designed air handling, the existence of airlocks and/or sterilises for the exit of materials and secure operating procedures. In many cases it may add to the effectiveness of primary containment.</p>
IX - área segregada: instalações que oferecem separação completa e total de todos os aspectos de uma operação, incluindo movimentação de pessoal e equipamentos, com procedimentos, controles e monitoramento bem estabelecidos. Pode incluir barreiras físicas bem como sistemas de ar separados, mas não necessariamente implica em prédios distintos;	<p>(I) Contained area <u>An area constructed and operated in such a manner (and equipped with appropriate air handling and filtration) so as to prevent contamination of the external environment by biological agents from within the area.</u></p>
	<p>(I) Controlled area An area constructed and operated in such a manner that some attempt is made to control the introduction of potential contamination (an air supply approximating to grade D may be appropriate), and the consequences of accidental release of living organisms. The level of control exercised should reflect the nature of the organism employed in the process. At a minimum, the area should be maintained at a pressure negative to the immediate external environment and allow for the efficient removal of small quantities of airborne contaminants.</p>
X – calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões;	<p>(I) Calibration The set of operations which establish, under specified conditions, the relationship between values indicated by a measuring instrument or measuring system, or values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard.</p>
XI – contaminação: a introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;	
XII - contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção;	<p>(I) Cross contamination Contamination of a starting material or of a product with another material or product.</p>
XIII - controle em processo: verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo;	<p>(I) In-process control Checks performed during production in order to monitor and if necessary to adjust the process to ensure that the product conforms to its specification. The control of the environment or equipment may also be regarded as a part of in-process control.</p>
XIV - critério de aceitação: critério que estabelece os limites de aceitação de especificações de matérias-primas, produtos ou processos/sistemas;	
XV - data de validade: data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é	

estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação;	
XVI - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando o prazo de validade não foi estabelecido pelo fabricante do insumo;	
XVII - derivado de droga vegetal: produtos de extração da droga vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudado e outros;	
XVIII - desvio de qualidade: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo;	
XIX - documentação de lote: todos os documentos associados à fabricação de um lote de produto a granel ou produto terminado. Fornecem um histórico de cada lote de produto e de todas as circunstâncias pertinentes à qualidade do produto final;	
XX - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização e/ou secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;	
XXI – embalagem: todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar, a fim de tornar-se produto terminado. Normalmente, o envase de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, visto que esses em sua embalagem primária são considerados produtos a granel;	<p>(I) Packaging All operations, including filling and labelling, which a bulk product has to undergo in order to become a finished product. Note: Sterile filling would not normally be regarded as part of packaging, the bulk product being the filled, but not finally packaged, primary containers.</p>
XXII – especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade;	<p>(Chapter 4 - Documentation – Required GMP Documentation – by type) Specifications: Describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation</p>
XXIII – fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados;	<p>(I) Manufacture All operations of purchase of materials and products, Production, Quality Control, release, storage, distribution of medicinal products and the related controls.</p>
XXIV – fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente;	<p>(I) Manufacturer Holder of a manufacturing authorisation.</p>
XXV - fórmula-mestra/fórmula-padrão: documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas respectivas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo;	<p>(Ch.4) Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and Testing Instructions: Provide detail all the starting materials, equipment and computerised systems (if any) to be used and specify all processing, packaging, sampling and testing instructions. In-process controls and process analytical technologies to be employed should be specified where relevant, together with acceptance criteria.</p>

<p>XXVI - insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;</p>	
<p>XXVII – instalação: espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos;</p>	
<p>XXVIII – lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade;</p>	<p>(I) Batch (or lot) A defined quantity of starting material, packaging material or product processed in one process or series of processes so that it could be expected to be homogeneous. Note: To complete certain stages of manufacture, it may be necessary to divide a batch into a number of subbatches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterised by its intended homogeneity. <u>For the control of the finished product, a batch of a medicinal products comprises all the units of a pharmaceutical form which are made from the same initial mass of material and have undergone a single series of manufacturing operations or a single sterilisation operation or, in the case of a continuous production process, all the units manufactured in a given period of time.</u></p>
<p>XXIX – marcador: composto ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos etc.) presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos;</p>	
<p>XXX - material de embalagem: qualquer material, incluindo material impresso, empregado na embalagem de um medicamento. Exclui-se dessa definição outra embalagem utilizada para transporte ou expedição. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto;</p>	<p>(I) Packaging material Any material employed in the packaging of a medicinal products, excluding any outer packaging used for transportation or shipment. Packaging materials are referred to as primary or secondary according to whether or not they are intended to be in direct contact with the product.</p>
<p>XXXI - matéria-prima: qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem;</p>	
<p>XXXII - matéria-prima vegetal: planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal;</p>	<p>(I) Crude plant (vegetable drug) Fresh or dried medicinal plant or parts thereof.</p>
<p>XXXIII – medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;</p>	
<p>XXXIV - medicamento fitoterápico: medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. <u>É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos.</u></p>	<p>(I) Medicinal products Any medicine or similar product intended for human use, which is subject to control under health legislation in the manufacturing or importing State. (I) Herbal medicinal products</p>

<u>de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais;</u>	Medicinal products containing, as active ingredients, exclusively plant material and/or vegetable drug preparations.
XXXV - nomenclatura botânica: gênero e espécie;	
XXXVI - nomenclatura botânica oficial completa: gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família;	
XXXVII - número de lote: combinação definida de números e/ ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros;	(I) Batch number (or lot number) A distinctive combination of numbers and/or letters which specifically identifies a batch.
XXXVIII - operação crítica: operação no processo de fabricação que pode afetar a qualidade do medicamento;	
XXXIX - ordem de produção: documento ou conjunto de documentos que servem como base para a documentação do lote. Devem ser preenchidos com os dados obtidos durante a produção e que contemple as informações da fórmula mestra/fórmula padrão;	
XL - pessoa designada: profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade;	(I) Authorised person <u>Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience.</u>
XLI - pior caso: uma ou mais condições que apresentem as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais. Tais condições não necessariamente implicam em desvios no produto ou processo;	
XLII - Plano Mestre de Validação (PMV): documento geral que estabelece as estratégias e diretrizes de validação adotadas pelo fabricante. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado;	
XLIII - padrão de referência: são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões;	
XLIV - padrão secundário (padrão de trabalho): padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência;	
XLV - Procedimento Operacional Padrão (POP): <u>procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação; limpeza de instalações e controle ambiental; amostragem e inspeção). Certos procedimentos podem ser usados para complementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico;</u>	Procedures: (Otherwise known as Standard Operating Procedures, or SOPs), give directions for performing certain operations. (I) Procedures Description of the operations to be carried out, the precautions to be taken and measures to be applied directly or indirectly related to the manufacture of a medicinal products.
XLVI – produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado;	(I) Production All operations involved in the preparation of a medicinal products, from receipt of materials, through processing and packaging, to its completion as a finished product.

XLVII - produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. <u>Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel;</u>	(I) Bulk product Any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.
XLVIII - produto devolvido: produto terminado, expedido e comercializado, devolvido ao fabricante;	
XLIX - produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel;	(I) Intermediate product Partly processed material which must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.
L - produto terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;	(I) Finished product A medicinal products which has undergone all stages of production, including packaging in its final container.
LI - Protocolo (ou Plano) de Validação (PV): documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação de um projeto específico, incluindo o cronograma, responsabilidades e os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo, procedimento de limpeza, método analítico, sistema computadorizado ou parte destes para uso na rotina;	Protocols: Give instructions for performing and recording certain discreet operations.
LII – qualificação: conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer <u>instalações, sistemas</u> e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. <u>A qualificação é freqüentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo;</u>	(I) Qualification Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to the expected results. The word validation is sometimes widened to incorporate the concept of qualification.
LIII - Qualificação de Desempenho (QD): verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reprodutível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados. Em determinados casos, o termo “validação de processo” também pode ser utilizado;	
LIV - Qualificação de Instalação (QI): conjunto de operações realizadas para assegurar que as instalações (tais como equipamentos, infra-estrutura, instrumentos de medição, utilidades e áreas de fabricação) utilizadas nos processos produtivos e ou em sistemas computadorizados estão selecionados apropriadamente e corretamente instalados de acordo com as especificações estabelecidas;	
LV - Qualificação de Operação (QO): conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema opera conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados;	
LVI - Qualificação de Projeto (QP): evidência documentada que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF;	
LVII – quarentena: retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel ou terminados. Esses devem ser mantidos isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto aguardam uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reproprocessamento;	(I) Quarantine The status of starting or packaging materials, intermediate, bulk or finished products isolated physically or by other effective means whilst awaiting a decision on their release or refusal.

<p>LVIII – reanálise: análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade;</p>	
<p>LIX – reconciliação: comparação entre a quantidade teórica e real nas diferentes etapas de produção de um lote de produto;</p>	<p>(I) Reconciliation A comparison, making due allowance for normal variation, between the amount of product or materials theoretically and actually produced or used.</p>
<p>LX – recuperação: incorporação total ou parcial de lotes anteriores de qualidade comprovada a outro lote, em uma etapa definida da produção;</p>	<p>(I) Recovery The introduction of all or part of previous batches of the required quality into another batch at a defined stage of manufacture.</p>
<p>LXI - Relatório de Validação (RV): documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas de melhorias;</p>	
<p>LXII - remessa ou entrega: a quantidade de um determinado material fornecida em resposta a uma ordem de compra. Uma única remessa pode incluir um ou mais volumes e materiais pertencentes a mais de um lote;</p>	
<p>LXIII – reprocesso: repetição de uma ou mais etapas que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote que não atende às especificações;</p>	<p>(I) Reprocessing The reworking of all or part of a batch of product of an unacceptable quality from a defined stage of production <u>so that its quality may be rendered acceptable by one or more additional operations.</u></p>
<p>LXIV - responsável técnico: a pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;</p>	
<p>LXV – revalidação: repetição parcial ou total das validações de processo, de limpeza ou de método analítico para assegurar que esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos;</p>	
<p>LXVI - sistemas computadorizados: ampla escala de sistemas incluindo, mas não limitados a equipamento de fabricação automatizado, equipamento de laboratório automatizado, controle de processo, processo analítico, execução de fabricação, gerenciamento das informações de laboratório, planejamento dos recursos de fabricação e sistemas de gerenciamento de documentos e monitoramento. Um sistema computadorizado é formado por <i>hardware</i>, <i>software</i> e componentes de rede, somados às funções controladas e documentação relacionada;</p>	<p>(I) Computerised system <u>A system including the input of data, electronic processing and the output of information to be used either for reporting or automatic control.</u></p>
<p>LXVII - Solução Parenteral de Grande Volume (SPGV): solução estéril e apirogênica, destinada à aplicação parenteral em dose única, cujo volume é de 100mL ou superior. Estão incluídas nesta definição o as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal;</p>	
<p>LXVIII – validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados;</p>	<p>(I) Validation Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).</p>

LXIX - validação concorrente: validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados à venda;	
LXX - validação de limpeza: evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade e área de contato do equipamento com o produto;	
LXXI - validação de processo (VP): evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade;	
LXXII - validação de sistemas computadorizados: evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados corretamente e que o processamento dos dados cumpre com especificações pré-determinadas;	
LXXIII - validação prospectiva: validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes por sua vez, são avaliados com base em experiências para determinar se podem ocasionar situações críticas; e	
LXXIV - validação retrospectiva: envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.	
TÍTULO II	GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I PE 009-14 (Part I) 1 July 2018
GERENCIAMENTO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS: FILOSOFIA E ELEMENTOS ESSENCIAIS	Pharmaceutical Quality System
Art. 6º O gerenciamento da qualidade determina a implementação da "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa.	
Art. 7º Os elementos básicos do gerenciamento da qualidade devem ser: I - infra-estrutura apropriada ou "sistema de qualidade", englobando instalações, procedimentos, processos e recursos organizacionais; e II - ações sistemáticas necessárias para assegurar com confiança adequada que um produto (ou serviço) cumpre seus requisitos de qualidade. A totalidade dessas ações é chamada de "garantia da qualidade".	

<p>Art. 8º Dentro de uma organização, a garantia da qualidade é utilizada como ferramenta de gerenciamento. Em situações contratuais, a garantia da qualidade também serve para gerar confiança em seus fornecedores.</p>	
<p>Art. 9º Os conceitos de garantia da qualidade, BPF e controle de qualidade estão inter-relacionados e contemplados no gerenciamento da qualidade. Eles estão descritos nesta resolução de forma que sejam enfatizadas as suas relações e sua importância para a fabricação de medicamentos.</p>	<p>0.2 The basic concepts of Quality Management, Good Manufacturing Practice (GMP) and Quality Risk Management are inter-related. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.</p>
<p>CAPÍTULO I GARANTIA DA QUALIDADE</p>	
<p>Art. 10. A “Garantia da qualidade” é um conceito muito amplo e deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto.</p> <p>§ 1º Abrange a totalidade das providências adotadas com o objetivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos.</p> <p>§ 2º A Garantia da Qualidade incorpora as BPF e outros fatores, incluindo o projeto e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados no objetivo desta resolução.</p>	<p>1.1 Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.</p> <p>1.2 GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, commercial manufacturing through to product discontinuation. However the Pharmaceutical Quality System can extend to the pharmaceutical development lifecycle stage as described in ICH Q10, which while optional, should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities.</p> <p><u>1.3 The size and complexity of the company’s activities should be taken into consideration when developing a new Pharmaceutical Quality System or modifying an existing one. The design of the system should incorporate appropriate risk management principles including the use of appropriate tools. While some aspects of the system can be company-wide and others site-specific, the effectiveness of the system is normally demonstrated at the site level.</u></p>

Art. 11. O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que:

I - os medicamentos sejam planejados e desenvolvidos de forma que sejam consideradas as exigências de BPF e outros requisitos, tais como os de boas práticas de laboratório (BPL) e boas práticas clínicas (BPC);

II - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas em documento formalmente aprovado e as exigências de BPF cumpridas;

III - as responsabilidades de gestão sejam claramente especificadas nas descrições dos cargos;

IV - sejam tomadas providências para a fabricação, distribuição e uso correto de matérias-primas e materiais de embalagem;

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

VI - o produto terminado seja corretamente processado e conferido em consonância com os procedimentos definidos;

VII - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes que os responsáveis tenham se certificado de que cada lote de produção tenha sido produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;

VIII - sejam fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir que os medicamentos sejam armazenados pelo fabricante, distribuídos e subseqüentemente manuseados, de forma que a qualidade seja mantida por todo o prazo de validade;

IX - haja um procedimento de auto-inspeção e/ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade;

X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados;

XI - haja um sistema de controle de mudanças; e

XII - sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua.

1.4 A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:

(i) Product realisation is achieved by designing, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;

(ii) Product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;

(iii) Medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;

(iv) Production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;

(v) Managerial responsibilities are clearly specified;

(vi) Arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is from the approved supply chain;

(vii) Processes are in place to assure the management of outsourced activities;

(viii) A state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality;

(ix) The results of product and processes monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations, and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;

(x) All necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;

(xi) Continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge;

(xii) Arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required;

(xiii) After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm the quality objectives were achieved and that there was no unintended deleterious impact on product quality;

(xiv) An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems.

This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system based errors or problems have not been overlooked, if present. Appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such

actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles;

(xv) Medicinal products are not sold or supplied before an Authorised Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;

(xvi) Satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;

(xvii) There is a process for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Pharmaceutical Quality System.

Art. 12. O fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada.

§ 1º O cumprimento deste objetivo é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o compromisso dos funcionários em todos os níveis da organização, das empresas fornecedoras e dos distribuidores.

§ 2º Para que o objetivo seja atingido de forma confiável, deve haver um sistema da Garantia da Qualidade totalmente estruturado e corretamente implementado, que incorpore as BPF.

§ 3º O sistema da Garantia da Qualidade deve estar totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada.

§ 4º Todas as partes do sistema de Garantia da Qualidade devem contar com pessoal competente e habilitado, além de possuir espaço, equipamentos e instalações suficientes e adequadas.

0.0 PRINCIPLE

(0.1) The holder of a Manufacturing Authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, as appropriate, and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by its distributors. To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System incorporating Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Pharmaceutical Quality System should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the holder of the Manufacturing Authorisation and for the Authorised Person(s).

1.5 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place, adequately resourced and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Senior management's leadership and active participation in the Pharmaceutical Quality System is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organisation to the Pharmaceutical Quality System.

1.6 There should be periodic management review, with the involvement of senior management, of the operation of the Pharmaceutical Quality System to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself.

1.7 The Pharmaceutical Quality System should be defined and documented. A Quality Manual or equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities

Quality Risk Management

1.12 Quality Risk Management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.

1.13 The principles of Quality Risk Management are that:
(i) The evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient;

(ii) The level of effort, formality and documentation of the Quality Risk Management process is commensurate with the level of risk.

Examples of the processes and applications of Quality Risk Management can be found inter alia in Annex 20 or ICHQ9

Product quality review

1.10 Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

(i) A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;

(ii) A review of critical in-process controls and finished product results;

(iii) A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;

(iv) A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken;

(v) A review of all changes carried out to the processes or analytical methods;

(vi) A review of Marketing Authorisation variations submitted, granted or refused, including those for third country (export only) dossiers;

(vii) A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;

(viii) A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;

(ix) A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions;

(x) For new Marketing Authorisations and variations to Marketing Authorisations, a review of post-marketing commitments;

(xi) The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc;

(xii) A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date.

1.11 The manufacturer and, where different, Marketing Authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

	<p>Where the Marketing Authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the product quality review. The Authorised Person responsible for final batch certification together with the Marketing Authorisation holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.</p>
<p>CAPÍTULO II BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA MEDICAMENTOS (BPF)</p>	<p>Good manufacturing practices for medicinal products</p>

Art. 13. Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro.

§ 1º O cumprimento das BPF está orientado primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados.

§ 2º Os riscos são constituídos essencialmente por contaminação-cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

§ 3º As BPF determinam que:

I - todos os processos de fabricação devam ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;

II - sejam realizadas as qualificações e validações necessárias;

III - sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo:

a) pessoal qualificado e devidamente treinado;

b) instalações e espaço adequados e identificados;

c) equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados;

d) materiais, recipientes e rótulos apropriados;

e) procedimentos e instruções aprovados e vigentes;

f) armazenamento e transporte adequados; e

g) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo.

IV - as instruções e os procedimentos devam ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;

V - os funcionários devam ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;

VI - devam ser feitos registros (manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estejam em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;

VII - os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;

VIII - o armazenamento seja adequado e a distribuição dos produtos minimize qualquer risco à sua qualidade;

IX - esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua comercialização ou distribuição; e

X - as reclamações sobre produtos comercializados devam ser examinadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

1.8 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

(i) All manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;

(ii) Critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;

(iii) All necessary facilities for GMP are provided including:

- Appropriately qualified and trained personnel;
- Adequate premises and space;
- Suitable equipment and services;
- Correct materials, containers and labels;
- Approved procedures and instructions, **in accordance with the Pharmaceutical Quality System;**
- Suitable storage and transport.

(iv) Instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;

(v) Procedures are carried out correctly and operators are trained to do so;

(vi) Records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected;

(vii) Any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;

(viii) Records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced are retained in a comprehensible and accessible form;

(ix) The distribution of the products minimises any risk to their quality and takes account of good distribution practice;

(x) A system is available to recall any batch of product, from sale or supply;

**CAPÍTULO III
SANITIZAÇÃO E HIGIENE**

Art. 14. A fabricação de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que devem ser observados em todas as suas etapas.

§ 1º As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e utensílios, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.

§ 2º As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas por meio de um amplo programa de sanitização e higiene.

**CAPÍTULO IV
QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO**

VALIDATION

Art. 15. Em consonância com as BPF, a empresa deve identificar quais os trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação estejam sob controle.

Art. 16. Os elementos chave de um programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação.

Art. 17. A qualificação e a validação devem estabelecer e fornecer evidências documentadas de que:

I - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto ou QP);

II - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação ou QI);

III - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação ou QO); e

IV - um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada em alguns casos de qualificação de desempenho ou QD).

5.24 When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality.

Art. 18. Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, **local**, sistemas computadorizados, equipamentos ou processos, que possa afetar a qualidade do produto, direta ou indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado.

5.25 Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process, should be validated.

<p>Art. 19. A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.</p>	<p>5.26 Processes and procedures should undergo periodic critical re-validation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.</p>
<p>Art. 20. O compromisso da manutenção da situação de qualificação/validação deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual da qualidade ou plano mestre de validação.</p>	
<p>Art. 21. A responsabilidade pela realização da validação deve ser claramente definida.</p>	
<p>Art. 22. Os estudos de validação são uma parte essencial das BPF e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e aprovados.</p>	<p>5.23 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures.</p>
<p>Art. 23. Relatórios de qualificação e validação contendo resultados e conclusões devem ser preparados e arquivados.</p>	<p>(5.23...) Results and conclusions should be recorded.</p>
<p>Art. 24. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizada.</p>	
<p>Art. 25. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados.</p>	
<p>CAPÍTULO V RECLAMAÇÕES</p>	<p>CHAPTER 8 COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL</p>
<p>Art. 26. Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios da qualidade devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos. Parágrafo único. Devem ser adotadas as ações preventivas e corretivas, quando o desvio de qualidade for comprovado.</p>	<p>Principle. <u>In order to protect public and animal health, a system and appropriate procedures should be in place to record, assess, investigate and review complaints including potential quality defects, and if necessary, to effectively and promptly recall medicinal products for human or veterinary use and investigational medicinal products from the distribution network. Quality Risk Management principles should be applied to the investigation and assessment of quality defects and to the decision-making process in relation to product recalls corrective and preventative actions and other risk-reducing actions. Guidance in relation to these principles is provided in Chapter 1.</u> <u>All concerned Competent Authorities should be informed in a timely manner in case of a confirmed quality defect (faulty manufacture, product deterioration, detection of falsification, non-compliance with the marketing authorisation or product specification file, or any other serious quality problems) with a medicinal or investigational medicinal product which may result in the recall of the product or an abnormal restriction in the supply. In situations where product on the market is found to be non-compliant with the marketing authorisation, there may be a requirement to notify concerned Competent Authorities. Reference should be made to relevant legislative requirements.</u> <u>In case of outsourced activities, a contract should describe the role and responsibilities of the manufacturer, the marketing authorisation holder and/or sponsor and any other relevant third parties in relation to assessment, decisionmaking, and dissemination of information and</u></p>

	<p><u>implementation of risk-reducing actions relating to a defective product. Guidance in relation to contracts is provided in Chapter 7. Such contracts should also address how to contact those responsible at each party for the management of quality defect and recall issues.</u></p>
<p>Art. 27. Deve ser designada pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas. § 1º Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em sua função. § 2º Se a pessoa designada não for o responsável técnico, este deve estar ciente de qualquer reclamação, investigação ou recolhimento.</p>	<p>PERSONEL AND ORGANISATION 8.1 <u>Appropriately trained and experienced personnel should be responsible for managing complaint and quality defect investigations and for deciding the measures to be taken to manage any potential risk(s) presented by those issues, including recalls. These persons should be independent of the sales and marketing organisation, unless otherwise justified. If these persons do not include the Authorised Person involved in the certification for release of the concerned batch or batches, the latter should be made formally aware of any investigations, any risk-reducing actions and any recall operations, in a timely manner.</u> 8.2 <u>Sufficient trained personnel and resources should be made available for the handling, assessment, investigation and review of complaints and quality defects and for implementing any risk-reducing actions. Sufficient trained personnel and resources should also be available for the management of interactions with Competent Authorities.</u></p>
	<p>8.3 <u>The use of inter-disciplinary teams should be considered, including appropriately trained Quality Management personnel.</u> 8.4 <u>In situations in which complaint and quality defect handling is managed centrally within an organisation, the relative roles and responsibilities of the concerned parties should be documented. Central management should not, however, result in delays in the investigation and management of the issue.</u></p>
	<p>PROCEDURES FOR HANDLING AND INVESTIGATING COMPLAINTS INCLUDING POSSIBLE QUALITY DEFECTS</p>
<p>Art. 28. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas em caso de reclamação relacionada a possíveis desvios de qualidade de um produto, incluindo a necessidade de realizar um possível recolhimento.</p>	<p>8.5 <u>There should be written procedures describing the actions to be taken upon receipt of a complaint. All complaints should be documented and assessed to establish if they represent a potential quality defect or other issue.</u></p>
<p>Art. 29. Deve ser dada atenção especial a reclamações decorrentes de possíveis falsificações ou <u>cargas roubadas</u>. Parágrafo único. <u>Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas, incluindo a comunicação às autoridades sanitárias competentes.</u></p>	<p>8.6 <u>Special attention should be given to establishing whether a complaint or suspected quality defect relates to falsification</u></p>
	<p>8.7 <u>As not all complaints received by a company may represent actual quality defects, complaints which do not indicate a potential quality defect should be documented</u></p>

	<p>appropriately and communicated to the relevant group or person responsible for the investigation and management of complaints of that nature, such as suspected adverse events.</p> <p>8.8 There should be procedures in place to facilitate a request to investigate the quality of a batch of a medicinal product in order to support an investigation into a reported suspected adverse event.</p> <p>8.9 When a quality defect investigation is initiated, procedures should be in place to address at least the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. The description of the reported quality defect. ii. The determination of the extent of the quality defect. The checking or testing of reference and/or retention samples should be considered as part of this, and in certain cases, a review of the batch production record, the batch certification record and the batch distribution records (especially for temperature-sensitive products) should be performed. iii. The need to request a sample, or the return, of the defective product from the complainant and, where a sample is provided, the need for an appropriate evaluation to be carried out. iv. The assessment of the risk(s) posed by the quality defect, based on the severity and extent of the quality defect. v. The decision-making process that is to be used concerning the potential need for risk-reducing actions to be taken in the distribution network, such as batch or product recalls, or other actions. vi. The assessment of the impact that any recall action may have on the availability of the medicinal product to patients/animals in any affected market, and the need to notify the relevant authorities of such impact. vii. The internal and external communications that should be made in relation to a quality defect and its investigation. viii. The identification of the potential root cause(s) of the quality defect. ix. The need for appropriate Corrective and Preventive Actions (CAPAs) to be identified and implemented for the issue, and for the assessment of the effectiveness of those CAPAs.
<p>Art. 30. Qualquer reclamação referente a desvio da qualidade deve ser registrada, conter os detalhes originais fornecidos pelo reclamante e ser completamente investigada.</p> <p>Parágrafo único. A pessoa designada pela <u>Garantia da Qualidade</u> deve ser envolvida na investigação do desvio em questão.</p>	<p>Investigation and Decision-Making</p> <p>8.10 The information reported in relation to possible quality defects should be recorded, including all the original details. <u>The validity and extent of all reported quality defects should be documented and assessed in accordance with Quality Risk Management principles in order to support decisions regarding the degree of investigation and action taken</u></p>

<p>Art. 31. Se for detectado um desvio da qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de desvio em determinado lote, deve ser levada em consideração a possibilidade de que outros lotes apresentem o mesmo problema e, portanto, esses devem ser verificados. Parágrafo único. Se outros lotes contiverem produto <u>reincorporado</u> do lote com desvio, esses devem ser especialmente investigados.</p>	<p>8.11 If a quality defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches <u>and in some cases other products</u>, in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches which may contain <u>portions of the defective batch or defective components</u> should be investigated. 8.13 <u>The decisions that are made during and following quality defect investigations should reflect the level of risk that is presented by the quality defect as well as the seriousness of any non-compliance with respect to the requirements of the marketing authorisation/product specification file or GMP. Such decisions should be timely to ensure that patient and animal safety is maintained, in a way that is commensurate with the level of risk that is presented by those issues.</u></p>
<p>Art. 32. Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de determinada reclamação devem ser registradas e referenciadas nos registros do lote correspondente.</p>	<p>8.14 <u>As comprehensive information on the nature and extent of the quality defect may not always be available at the early stages of an investigation, the decisionmaking processes should still ensure that appropriate risk-reducing actions are taken at an appropriate time-point during such investigations. All the decisions and measures taken as a result of a quality defect should be documented.</u></p>
<p>Art. 33. Os registros de reclamações devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar quaisquer indícios de problemas específicos ou recorrentes, que exijam maior atenção e possam justificar o recolhimento dos produtos comercializados.</p>	<p>8.12 Quality defect investigations should include a review <u>of previous quality defect reports or any other relevant information for any indication of specific or recurring problems requiring attention and possibly further regulatory action.</u></p>
<p>Art. 34. As autoridades sanitárias competentes devem ser informadas pelo fabricante <u>ou detentor do registro</u> quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabricação, deterioração de produto, <u>roubo de carga</u> ou quando estiver sendo investigado qualquer outro problema que tenha impacto na qualidade do produto.</p>	<p>8.15 Quality defects should be reported in a timely manner by the manufacturer to the marketing authorisation holder/sponsor and all concerned Competent Authorities in cases where the quality defect may result in the recall of the product or in an abnormal restriction in the supply of the product.</p>
<p>CAPÍTULO VI RECOLHIMENTO DE PRODUTOS</p>	<p>Product Recalls and other potential risk-reducing actions</p>
<p>Art. 35. Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado os produtos que apresentem desvios da qualidade <u>ou que estejam sob suspeita, de acordo com legislação sanitária específica vigente.</u></p>	
<p>Art. 36. Deve ser <u>designada uma pessoa responsável</u> pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento do produto no mercado. § 1º Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em todos os aspectos do recolhimento e com o grau de urgência necessário. § 2º <u>Normalmente, essa pessoa não deve pertencer ao departamento de vendas e, caso não seja o responsável técnico, esse deve ser informado de qualquer ação efetuada.</u></p>	
<p>Art. 37. Devem ser estabelecidos procedimentos para a organização de qualquer atividade de recolhimento. Parágrafo único. A empresa deve ser capaz de iniciar um recolhimento de forma imediata em toda a cadeia de distribuição.</p>	<p>8.20 There should be established written procedures, regularly reviewed and updated when necessary, in order to undertake any recall activity or implement any other risk-reducing actions. <u>8.21 After a product has been placed on the market, any retrieval of it from the distribution network as a result of</u></p>

	<p>a quality defect should be regarded and managed as a recall. (This provision does not apply to the retrieval (or return) of samples of the product from the distribution network to facilitate an investigation into a quality defect issue/report.)</p> <p>8.22 Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time. In certain cases recall operations may need to be initiated to protect public or animal health prior to establishing the root cause(s) and full extent of the quality defect.</p>
<p>Art. 38. Deve existir procedimento escrito que descreva a armazenagem de produtos recolhidos em uma área segura e separada, enquanto se decide sobre seu destino.</p>	<p>8.28 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate. A formal disposition of all recalled batches should be made and documented. The rationale for any decision to rework recalled products should be documented and discussed with the relevant Competent Authority. The extent of shelf-life remaining for any reworked batches that are being considered for placement onto the market should also be considered.</p>
<p>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.</p>	<p>8.25 Consideration should be given following consultation with the concerned Competent Authorities, as to how far into the distribution network a recall action should extend, taking into account the potential risk to public or animal health and any impact that the proposed recall action may have. The Competent Authorities should also be informed in situations in which no recall action is being proposed for a defective batch because the batch has expired (such as with short shelf-life products.)</p> <p>8.26 All concerned Competent Authorities should be informed in advance in cases where products are intended to be recalled. For very serious issues (i.e. those with the potential to seriously impact upon patient or animal health), rapid riskreducing actions (such as a product recall) may have to be taken in advance of notifying the Competent Authorities. Wherever possible, attempts should be made to agree these in advance of their execution with the concerned Competent Authorities.</p> <p>8.27 It should also be considered whether the proposed recall action may affect different markets in different ways, and if this is the case, appropriate marketspecific risk-reducing actions should be developed and discussed with the concerned Competent Authorities. Taking account of its therapeutic use the risk of shortage of a medicinal product which has no authorised alternative should be considered before deciding on a risk-reducing action such as a recall. Any decisions not to execute a risk-reducing action which would otherwise be required should be agreed with the Competent Authority in advance.</p>
<p>Art. 40. Os registros de distribuição de lotes devem estar prontamente disponíveis e devem conter informações suficientes sobre distribuidores e clientes diretos, incluindo os produtos exportados, as amostras para ensaios clínicos e as amostras médicas, de forma a permitir um recolhimento efetivo.</p>	<p>8.23 The batch/product distribution records should be readily available to the persons responsible for recalls, and should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (with addresses, phone and/or fax numbers inside and outside working hours, batches and amounts delivered), including those for exported products and medical samples.</p>

	<p>8.24 In the case of investigational medicinal products, all trial sites should be identified and the countries of destination should be indicated. In the case of an investigational medicinal product for which a marketing authorisation has been issued, the manufacturer of the investigational medicinal product should, in cooperation with the sponsor, inform the marketing authorisation holder of any quality defect that could be related to the authorised medicinal product. The sponsor should implement a procedure for the rapid unblinding of blinded products, where this is necessary for a prompt recall. The sponsor should ensure that the procedure discloses the identity of the blinded product only in so far as is necessary.</p>
<p>Art. 41. O progresso do processo de recolhimento deve ser monitorado e registrado. § 1º Os registros devem incluir a disposição do produto. § 2º Deve ser emitido um relatório final, incluindo uma reconciliação entre as quantidades distribuídas e recolhidas dos produtos, <u>de acordo com a legislação sanitária vigente.</u></p>	<p>8.29 The progress of the recall process should be recorded until closure and a final report issued, including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the concerned products/batches.</p>
<p>Art. 42. A efetividade das providências de recolhimento deve ser testada e avaliada periodicamente.</p>	<p>8.30 The effectiveness of the arrangements in place for recalls should be periodically evaluated <u>to confirm that they remain robust and fit for use. Such evaluations should extend to both within office-hour situations as well as out-of-office hour situations and, when performing such evaluations, consideration should be given as to whether mock-recall actions should be performed. This evaluation should be documented and justified.</u></p>
	<p>8.31 In addition to recalls, there are other potential risk-reducing actions that may be considered in order to manage the risks presented by quality defects. Such actions may include the issuance of cautionary communications to healthcare professionals in relation to their use of a batch that is potentially defective. These should be considered on a case-by-case basis and discussed with the concerned Competent Authorities</p>
	<p style="text-align: center;">ROOT CAUSE ANALYSIS AND CORRECTIVE AND PREVENTATIVE ACTION</p>
	<p>8.16 An appropriate level of root cause analysis work should be applied during the investigation of quality defects. In cases where the true root cause(s) of the quality defect cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those.</p> <p>8.17 Where human error is suspected or identified as the cause of a quality defect, this should be formally justified and care should be exercised so as to ensure that process, procedural or system-based errors or problems are not overlooked, if present.</p>

	<p>8.18 Appropriate CAPAs should be identified and taken in response to a quality defect. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed.</p> <p>8.19 Quality defect records should be reviewed and trend analyses should be performed regularly for any indication of specific or recurring problems requiring attention.</p>
<p>CAPÍTULO VII CONTRATO DE PRODUÇÃO E/OU ANÁLISE</p>	<p>Chapter 7 Outsourced activities</p>
<p>Art. 43. Os contratos de produção e/ou análise devem ser claramente definidos, acordados e controlados, de forma a evitar interpretações errôneas que possam resultar em um produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória.</p>	<p>Principle. Any activity covered by the GMP Guide that is outsourced should be appropriately defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or operation of unsatisfactory quality. <u>There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the roles and responsibilities of each party. The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver must clearly state the way that the Authorised Person certifying each batch of product for release exercises his/her full responsibility.</u></p> <p><i>Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the Competent Regulatory Authorities with respect to the granting of marketing and manufacturing authorisations. It is not intended in any way to affect the respective liability of Contract Acceptors and Contract Givers to consumers; this is governed by other provisions of national law.</i></p>
<p>Seção I Geral</p>	<p>General</p>
<p>Art. 44. Todas as condições estabelecidas no contrato de produção e/ou análise, incluindo quaisquer propostas de mudança em condições técnicas ou de outra natureza, devem estar de acordo com o registro do produto.</p>	<p>7.1 <u>There should be a written contract covering the outsourced activities, the products or operations to which they are related, and any technical arrangements made in connection with it.</u></p> <p>7.2 <u>All arrangements for the outsourced activities including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with regulations in force, and the Marketing Authorisation for the product concerned, where applicable.</u></p> <p>7.3 <u>Where the Marketing Authorisation holder and the manufacturer are not the same, appropriate arrangements should be in place, taking into account the principles described in this chapter.</u></p>
<p>Art. 45. O contrato deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.</p>	
<p>Art. 46. No caso de contrato de análise, a aprovação final para liberação do produto para comercialização deve ser realizada pela <u>pessoa designada da Garantia da Qualidade da empresa contratante.</u></p>	
<p>Art. 47. <u>As diretrizes relativas à terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade contidas nesta resolução não excluem o cumprimento de determinações estabelecidas em legislação específica vigent.</u></p>	

<p style="text-align: center;">Seção II Do Contratante</p>	<p style="text-align: center;">The Contract Giver</p>
<p>Art. 48. O contratante é responsável por avaliar a competência do contratado em realizar corretamente os processos ou testes contratados, pela aprovação das atividades do contrato, bem como por assegurar em contrato que os princípios de BPF descritos nesta resolução sejam seguidos.</p>	<p>7.4 The Pharmaceutical Quality System of the Contract Giver should include the control and review of any outsourced activities. The Contract Giver is ultimately responsible <u>to ensure processes are in place to assure the control of outsourced activities.</u> These processes should incorporate quality risk management principles and notably include:</p>
<p>Art. 49. O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para a realização das operações contratadas de forma correta, de acordo com o registro do produto e quaisquer outras exigências legais. Parágrafo único. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, processo ou ensaios que possam colocar em risco as instalações, os equipamentos, o pessoal, os materiais ou outros produtos.</p>	<p>7.4.2 The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information <u>and knowledge</u> necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with <u>regulations in force</u>, and the Marketing Authorisation for the product concerned. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any <u>problems</u> associated with the product or the work which might pose a hazard to his/her premises, equipment, personnel, other materials or other products;</p>
<p>Art. 50. O contratante deve assegurar que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado cumpram com suas especificações e que esses sejam liberados pela pessoa designada da Garantia da Qualidade.</p>	<p>7.4.1 Prior to outsourcing activities, the Contract Giver is responsible for assessing the legality, suitability and the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the outsourced activities. <u>The Contract Giver is also responsible for ensuring by means of the contract</u> that the principles and guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed;</p> <p>7.4.3 <u>The Contract Giver should monitor and review the performance of the Contract Acceptor and the identification and implementation of any needed improvement.</u></p> <p>7.5 <u>The Contract Giver should be responsible for reviewing and assessing the records and the results related to the outsourced activities. He/she should also ensure, either by himself/herself, or based on the confirmation of the Contract Acceptor's Authorised Person, that all products and materials delivered to him/her by the Contract Acceptor have been processed in accordance with GMP and the Marketing Authorisation.</u></p>
<p style="text-align: center;">Seção III Do Contratado</p>	<p style="text-align: center;">The Contract Acceptor</p>
<p>Art. 51. O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante. § 1º A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricar. § 2º <u>As partes devem cumprir as regras instituídas em legislação específica.</u></p>	<p>7.6 The Contract Acceptor must be able to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver such as having adequate premises, equipment, knowledge, experience, and competent personnel.</p> <p><u>7.7 The Contract Acceptor should ensure that all products, materials and knowledge delivered to him/her are suitable for their intended purpose.</u></p>

<p>Art. 52. É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato.</p>	<p>7.8 The Contract Acceptor should not subcontract to a third party any of the work entrusted to him/her under the contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements. <u>Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that information and knowledge, including those from assessments of the suitability of the third party, are made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.</u></p>
<p>Art. 53. O contratado deve abster-se de qualquer atividade que possa afetar de forma negativa a qualidade do produto fabricado e/ ou analisado para o contratante.</p>	<p>7.9 The Contract Acceptor should not make unauthorised changes, outside the terms of the Contract, which may adversely affect the quality of the <u>outsourced activities</u> for the Contract Giver.</p> <p><u>7.10 The Contract Acceptor should understand that outsourced activities, including contract analysis, may be subject to inspection by the competent authorities.</u></p>
<p style="text-align: center;">Seção IV Do Contrato</p>	<p style="text-align: center;">The Contract</p>
<p>Art. 54. Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte.</p>	<p>7.11 A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities and communication processes relating to the outsourced activities. (...)</p>
<p>Art. 55. O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da <u>Garantia da Qualidade</u>, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.</p>	
<p>Art. 56. Os aspectos técnicos do contrato devem ser estabelecidos por pessoas competentes, com conhecimento adequado em tecnologia farmacêutica, controle de qualidade e BPF.</p>	<p>(7.11...) <u>Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in related outsourced activities and Good Manufacturing Practice.</u></p>
<p>Art. 57. Todos os procedimentos de produção e controle de qualidade devem estar de acordo com o registro do produto envolvido e devem ser acordados por ambas as partes.</p>	<p>(7.11...) All arrangements for outsourced activities must be in accordance with regulations in force and the Marketing Authorisation for the product concerned and agreed by both parties.</p>
<p>Art. 58. O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaios de controle e liberação dos materiais, pela produção e pela realização dos controles de qualidade, incluindo os controles em processo, assim como a responsabilidade pela amostragem.</p>	<p>7.12 The contract should describe clearly which party to the contract has responsibility for conducting each step of the outsourced activity, e.g. knowledge management, technology transfer, supply chain, subcontracting, quality and purchasing of materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls (including in-process controls, sampling and analysis).</p>

<p>Art. 59. Os registros de produção, de análise e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos pelo contratante ou estarem disponíveis.</p> <p>Parágrafo único. Quaisquer registros relevantes para avaliação da qualidade de um produto objeto de reclamações ou de suspeita de desvios devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos sobre desvios/recolhimento do contratante.</p>	<p>7.13 All records related to the outsourced activities, e.g. manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples, should be kept by, or be available to, the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect or to investigating in the case of a suspected falsified product must be accessible and specified in the relevant procedures of the Contract Giver.</p>
<p>Art. 60. O contrato deve descrever o gerenciamento de matérias-primas, produtos intermediários, a granel e terminados, caso sejam reprovados.</p> <p>Parágrafo único. O contrato deve descrever também o procedimento a ser seguido caso a análise contratada demonstre que o produto testado deva ser reprovado.</p>	
	<p>7.14 <u>The contract should permit the Contract Giver to audit outsourced activities, performed by the Contract Acceptor or their mutually agreed subcontractors.</u></p>
<p style="text-align: center;">CAPÍTULO VIII AUTO-INSPEÇÃO E AUDITORIAS DE QUALIDADE</p>	<p style="text-align: center;">Chapter 9 Self Inspection</p>
<p>Art. 61. A auto-inspeção deve avaliar o cumprimento das BPF por parte do fabricante em todos os seus aspectos.</p> <p>§ 1º O programa de auto-inspeção deve ser planejado para detectar qualquer <u>desvio</u> na implementação das BPF e para recomendar as ações corretivas necessárias.</p> <p>§ 2º As auto-inspeções devem ser realizadas de forma rotineira e, além disso, podem ser realizadas em ocasiões especiais, como por exemplo, no caso de recolhimentos, rejeições repetidas de produtos ou antes de uma inspeção a ser realizada por uma autoridade sanitária.</p> <p>§ 3º O pessoal responsável pela auto-inspeção deve ser capaz de avaliar a implementação das BPF de forma objetiva.</p> <p>§ 4º Todas as recomendações de ações corretivas devem ser implementadas.</p> <p>§ 5º O procedimento de auto-inspeção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento.</p>	<p>Principle. Self inspections should be conducted in order to monitor the implementation and compliance with Good Manufacturing Practice principles and to propose necessary corrective measures.</p>
<p style="text-align: center;">Seção I Itens para Auto-Inspeção</p>	
<p>Art. 62. Deve ser estabelecido procedimento escrito para a auto-inspeção.</p> <p>Parágrafo único. O procedimento pode incluir questionários sobre requisitos de BPF abrangendo pelo menos os seguintes aspectos:</p> <p>I - pessoal;</p> <p>II - instalações, incluindo vestiários;</p> <p>III - manutenção de prédios e equipamentos;</p>	<p>9.1. Personnel matters, premises, equipment, documentation, production, quality control, distribution of the medicinal products, arrangements for dealing with complaints and recalls, and self inspection, should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance.</p>

<p>IV - armazenamento de matérias-primas, <u>materiais de embalagem, produtos intermediários</u> e produtos terminados;</p> <p>V - equipamentos;</p> <p>VI - produção e controles e m processo;</p> <p>VII - controle de qualidade;</p> <p>VIII - documentação;</p> <p>IX - sanitização e higiene;</p> <p>X - programas de validação e revalidação;</p> <p>XI - calibração de instrumentos ou sistemas de medição;</p> <p>XII - procedimentos de recolhimento;</p> <p>XIII - gerenciamento de reclamações;</p> <p>XIV - controle de rótulos;</p> <p>XV - resultados de auto-inspeções anteriores e quaisquer medidas corretivas tomadas;</p> <p><u>XVI - sistemas computadorizados relevantes às Boas Práticas de Fabricação;</u></p> <p><u>XVII - transporte de medicamentos e intermediários; e</u></p> <p><u>XVIII - gerenciamento de resíduos.</u></p>	
<p>Seção II Equipe de Auto-Inspeção</p>	
<p>Art. 63. A <u>Garantia da Qualidade</u> deve nomear uma equipe para conduzir a auto-inspeção, formada por profissionais qualificados, especialistas em suas próprias áreas de atuação e familiarizados com as BPF.</p> <p>Parágrafo único. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.</p>	<p>9.2. Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company. <u>Independent audits by external experts may also be useful.</u></p>
<p>Seção III Frequência da Auto-Inspeção</p>	
<p>Art. 64. A frequência com que as auto-inspeções são conduzidas deve estar estabelecida em procedimento.</p> <p>Parágrafo único. A frequência pode depender das características da empresa, devendo ser preferencialmente anual.</p>	
<p>Seção IV Relatório de Auto-Inspeção</p>	
<p>Art. 65. Deve ser elaborado um relatório após o término de uma auto-inspeção, que deve incluir:</p> <p>I - resultados da auto-inspeção;</p> <p>II - avaliação e conclusões; e</p> <p>III - ações corretivas recomendadas.</p>	<p>9.3. All self inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. (...)</p>
<p>Seção V Ações de Acompanhamento</p>	
<p>Art. 66. Deve haver um programa eficaz de acompanhamento das atividades de auto-inspeção <u>pela Garantia da Qualidade.</u></p> <p>Parágrafo único. A administração da empresa deve avaliar tanto os relatórios de auto-inspeção como as ações corretivas recomendadas, se necessárias.</p>	<p>(9.3...) Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.</p>
<p>Seção VI Auditoria da Qualidade</p>	

<p>Art. 67. A complementação da auto-inspeção com auditorias da qualidade pode ser necessária.</p> <p>§ 1º A auditoria da qualidade consiste no exame e na avaliação de todo ou parte de determinado sistema da qualidade, com o objetivo específico de aperfeiçoá-lo.</p> <p>§ 2º Em geral, é realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipe designada pela gerência para tal finalidade.</p> <p>§ 3º As auditorias podem ser estendidas aos fornecedores e aos contratados.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção VII Auditorias e Qualificação dos Fornecedores</p>	
<p>Art. 68. A pessoa designada pela <u>Garantia da Qualidade</u> deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.</p>	
<p>Art. 69. Antes dos fornecedores serem incluídos na lista de fornecedores qualificados, esses devem ser avaliados <u>segundo procedimento ou programa previamente definido</u>.</p> <p>§ 1º A avaliação deve incluir o atendimento aos <u>requisitos legais</u>, bem como considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos.</p> <p>§ 2º Quando necessária a realização de auditorias, essas devem comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos padrões das BPF.</p>	
<p style="text-align: center;">CAPÍTULO IX PESSOAL</p>	<p style="text-align: center;">Chapter 2 - Personnel</p>
<p>Art. 70. O estabelecimento e a manutenção de um sistema de Garantia da Qualidade e a fabricação de medicamentos dependem das pessoas que os realizam.</p> <p>§ 1º Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável.</p> <p>§ 2º Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em documentos formalmente aprovados e devem ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.</p>	<p>The correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.</p>
<p style="text-align: center;">Seção I Geral</p>	<p style="text-align: center;">General</p>
<p>Art. 71. O fabricante deve possuir um número adequado de funcionários com as qualificações necessárias e experiência prática.</p> <p>Parágrafo único. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.</p>	<p>2.1 The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. <u>Senior management should determine and provide adequate and appropriate resources (human, financial, materials, facilities and equipment) to implement and maintain the Pharmaceutical Quality System and continually improve its effectiveness.</u> The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.</p>

<p>Art. 72. A empresa deve possuir um organograma. § 1º Todos os funcionários em cargos de responsabilidade devem ter suas atribuições específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las. § 2º Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que possuam o nível de qualificação satisfatório. § 3º Não deve haver faltas ou sobreposições não justificáveis nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF.</p>	<p>2.2 The manufacturer must have an organisation chart in which the relationships between the heads of Production, Quality Control and where applicable Head of Quality Assurance or Quality Unit referred to in point 2.5 and the position of the Authorised Person(s) are clearly shown in the managerial hierarchy. <u>2.3 People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of those personnel concerned with the application of Good Manufacturing Practice.</u></p>
<p>Art. 73. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, de acordo com as necessidades. Parágrafo único. Todo o pessoal deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade.</p>	<p>2.3 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place to achieve the quality objectives, and, that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Senior management should establish a quality policy that describes the overall intentions and direction of the company related to quality and should ensure continuing suitability and effectiveness of the Pharmaceutical Quality System and GMP compliance through participation in management review.</p>
<p>Art. 74. Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade. Parágrafo único. O pessoal que não trabalha nessas áreas não deve usá-las como passagem para outras áreas.</p>	
<p>Seção II Pessoal Chave</p>	<p>Key personnel</p>
<p>Art. 75. O pessoal chave inclui os responsáveis por produção, <u>garantia da qualidade</u>, controle de qualidade e o responsável técnico. § 1º Os cargos chave devem ser ocupados por pessoas que trabalham em tempo integral. § 2º Os responsáveis pela produção e controle de qualidade devem ser independentes entre si. § 3º Em algumas empresas pode ser necessário delegar algumas d as funções; no entanto, a responsabilidade não pode ser delegada.</p>	<p>2.5 Senior Management should appoint Key Management Personnel including the head of Production, the head of Quality Control, and if at least one of these persons is not responsible for the release of products the Authorised Person(s) designated for the purpose. Normally, key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production and Quality Control must be independent from each other. In large organisations, it may be necessary to delegate some of the functions listed in 2.7, 2.8 and 2.9. Additionally, depending on the size and organisational structure of the company, a separate Head of Quality Assurance or Head of the Quality Unit may be appointed. Where such a function exists usually some of the responsibilities described in 2.7, 2.8 and 2.9 are shared with the Head of Quality Control and Head of Production and senior management should therefore take care that roles, responsibilities, and authorities are defined.</p>

<p>Art. 76. O pessoal chave responsável pela produção, garantia da qualidade e controle de qualidade de medicamentos deve possuir experiência prática e a qualificação exigida pela legislação.</p> <p>Parágrafo único. Seu nível de instrução deve incluir os estudos de uma combinação dos seguintes campos de conhecimento:</p> <p>I - química (analítica ou orgânica) ou bioquímica; II - microbiologia; III - tecnologia e ciências farmacêuticas; IV - farmacologia e toxicologia; V - fisiologia; e VI - outras ciências afins.</p>	<p>2.6 b) The Authorised Person(s) must meet the qualification requirements laid down in the national legislation, they shall be permanently and continuously at the disposal of the holder of the Manufacturing Authorisation to carry out their responsibilities;</p> <p>c) The responsibilities of an Authorised Person may be delegated, but only to other Authorised Person(s).</p>
<p>Art. 77. Os responsáveis pela Produção, Controle e <u>Garantia da Qualidade</u> devem exercer em conjunto, determinadas atividades relativas à qualidade, tais como:</p> <p>I - autorização dos procedimentos e documentos, inclusive suas atualizações; II - monitoramento e controle do ambiente de fabricação; III - estabelecimento e monitoramento das condições de higiene; IV - validação de processo e calibração de instrumentos analíticos; V - treinamento, incluindo a aplicação dos princípios de garantia da qualidade; VI - aprovação e monitoramento de fornecedores de materiais; VII - aprovação e monitoramento dos fabricantes contratados; VIII - especificações e monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos; IX - controles em processo; X - arquivo de documentos/ registros; XI - monitoramento do cumprimento das BPF; e XII - inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto.</p>	<p>2.9 The heads of Production, Quality Control <u>and where relevant, Head of Quality Assurance or Head of Quality Unit</u>, generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality <u>including in particular the design, effective implementation, monitoring and maintenance of the Pharmaceutical Quality System</u>. These may include, subject to any national regulations:</p> <p>(i) The authorisation of written procedures and other documents, including amendments; (ii) The monitoring and control of the manufacturing environment; (iii) Plant hygiene; (iv) Process validation; (v) Training; (vi) The approval and monitoring of suppliers of materials; (vii) The approval and monitoring of contract manufacturers <u>and providers of other GMP related outsourced activities</u>; (viii) The designation and monitoring of storage conditions for materials and products; (ix) The retention of records; (x) The monitoring of compliance with the requirements of Good Manufacturing Practice; (xi) The inspection, investigation, and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality; (xii) <u>Participation in management reviews of process performance, product quality and of the Pharmaceutical Quality System and advocating continual improvement</u>; (xiii) <u>Ensuring that a timely and effective communication and escalation process exists to raise quality issues to the appropriate levels of management.</u></p>

<p>Art. 78. O responsável pela produção detém as seguintes responsabilidades:</p> <p>I - assegurar que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com procedimentos apropriados, com o objetivo de alcançar a qualidade exigida;</p> <p>II - aprovar as instruções relativas às operações de produção, inclusive os controles em processo, e assegurar a estrita implementação das mesmas;</p> <p>III - assegurar que os registros de produção sejam avaliados e assinados por uma pessoa designada;</p> <p>IV - verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos;</p> <p>V - assegurar que as validações dos processos, as calibrações e controle dos equipamentos sejam executados e registrados e que os relatórios estejam disponíveis; e</p> <p>VI - assegurar que seja realizado treinamento inicial e contínuo adequados às necessidades do pessoal da área de produção.</p>	<p>2.7 The head of Production generally has the following responsibilities:</p> <p>(i) To ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;</p> <p>(ii) To approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation;</p> <p>(iii) To ensure that the production records are evaluated and signed by an <u>authorised</u> person;</p> <p>(iv) To ensure the qualification and maintenance of his department, premises and equipment;</p> <p>(v) To ensure that the appropriate validations are done;</p> <p>(vi) To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.</p>
<p>Art. 79. O responsável pelo Controle de Qualidade detém as seguintes responsabilidades:</p> <p>I - aprovar ou rejeitar as matérias-primas, os materiais de embalagem e os produtos intermediários, a granel e terminados em relação à sua especificação;</p> <p>II - avaliar os registros <u>analíticos</u> dos lotes;</p> <p>III - assegurar que sejam realizados todos os ensaios necessários;</p> <p>IV - participar da elaboração das instruções para amostragem, as especificações, os métodos de ensaio e os procedimentos de controle de qualidade;</p> <p>V - aprovar e monitorar as análises realizadas, sob contrato;</p> <p>VI - verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos do controle de qualidade;</p> <p>VII - assegurar que sejam feitas as validações necessárias, inclusive a validação dos métodos analíticos e calibração dos equipamentos de controle; e</p> <p>VIII - assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal da área de Controle de Qualidade, de acordo com as necessidades do setor.</p>	<p>2.8 The head of Quality Control generally has the following responsibilities:</p> <p>(i) To approve or reject, <u>as he/she sees fit</u>, starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products;</p> <p>(ii) To ensure that all necessary testing is carried out <u>and the associated records evaluated</u>;</p> <p>(iii) To approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures;</p> <p>(iv) To approve and monitor any contract analysts;</p> <p>(v) To ensure the qualification and maintenance of his/her department, premises and equipment;</p> <p>(vi) To ensure that the appropriate validations are done;</p> <p>(vii) To ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.</p> <p>Other duties of Quality Control are summarised in Chapter 6.</p>

<p><u>Art. 80. O responsável pela Garantia da Qualidade detém as seguintes responsabilidades:</u></p> <p><u>I - revisar a documentação dos lotes produzidos;</u></p> <p><u>II - aprovar ou rejeitar os produtos terminados para comercialização;</u></p> <p><u>III - aprovar em caráter final todos os documentos relacionados às Boas Práticas de Fabricação;</u></p> <p><u>IV - assegurar o correto cumprimento das atividades de validação;</u></p> <p><u>V - coordenar as atividades relacionadas à investigação de desvios e adoção de medidas preventivas e corretivas;</u></p> <p><u>VI - investigar apropriadamente as reclamações recebidas;</u></p> <p><u>VII - coordenar o sistema de controle de mudanças;</u></p> <p><u>VIII - coordenar e participar do programa de auto-inspeções e auditorias;</u></p> <p><u>IX - assegurar a execução de um programa contínuo de treinamento; e</u></p> <p><u>X - coordenar as ações de recolhimento.</u></p>	
<p>Art. 81. A liberação de um lote ou produto terminado pode ser delegada a uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual irá liberar o produto de acordo com os procedimentos aprovados, por meio da revisão da documentação do lote.</p>	
<p>Art. 82. A pessoa designada para aprovação e liberação de um lote deve sempre assegurar que os seguintes requisitos foram cumpridos:</p> <p><u>I - o lote foi fabricado de acordo com o registro do produto;</u></p> <p><u>II - os princípios e diretrizes de Boas Práticas de Fabricação foram seguidos;</u></p> <p><u>III - os processos de fabricação e controle foram validados;</u></p> <p><u>IV - todas as verificações e testes necessários foram realizados, consideradas as condições e registros de fabricação;</u></p> <p><u>V - quaisquer mudanças planejadas, desvios na fabricação ou no controle de qualidade foram notificados e investigados antes da liberação. Tais mudanças podem precisar de notificação e aprovação da autoridade regulatória.</u></p> <p><u>VI - quaisquer medidas adicionais de amostragem, inspeção, testes e verificações foram realizadas ou iniciadas, para atender às mudanças planejadas ou aos desvios encontrados;</u></p> <p><u>VII - toda documentação necessária de produção e controle de qualidade foi concluída e aprovada pelos respectivos responsáveis;</u></p> <p><u>VIII - auditorias, auto-inspeções e verificações pontuais apropriadas foram realizadas por equipes experientes e treinadas;</u></p> <p><u>IX - que o controle de qualidade atestou o cumprimento integral das especificações; e</u></p> <p><u>X - todos os fatores relevantes foram considerados, incluindo quaisquer outros não especificamente associados ao lote de produção sob revisão.</u></p>	<p>2.6 a) An Authorised Person must ensure that each batch of medicinal products has been manufactured and checked in compliance with the laws in force in that country and in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation</p>

<p>Art. 83. <u>Se determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência, esse deve ser investigado.</u></p> <p>§ 1º <u>Se necessário, a investigação deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado.</u></p> <p>§ 2º <u>Deve haver registro da investigação, que deve conter a conclusão e as ações de acompanhamento necessárias.</u></p>	
<p>Art. 84. O Responsável Técnico <u>deve assegurar</u> o cumprimento das exigências técnicas e regulatórias relativas à qualidade dos produtos terminados.</p>	
<p>Art. 85. O Responsável Técnico deve ainda assegurar a realização de outras atividades, incluindo as seguintes:</p> <p>I - implementação e estabelecimento do sistema da qualidade;</p> <p>II - desenvolvimento do manual de qualidade da empresa;</p> <p>III - auto-inspeções;</p> <p>IV - auditorias externas (auditorias de fornecedores); e</p> <p>V - programas de validação.</p>	
<p>CAPÍTULO X TREINAMENTO</p>	<p>TRAINING</p>
<p>Art. 86. O fabricante deve treinar as pessoas envolvidas com as atividades de <u>garantia da qualidade</u>, produção, controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto, mediante um programa escrito e definido.</p>	<p>2.10 The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production and storage areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for other personnel whose activities could affect the quality of the product.</p>
<p>Art. 87. O pessoal recém contratado deve receber treinamento específico à sua posição de trabalho, além de treinamento básico sobre a teoria e prática de BPF.</p> <p>§ 1º Também deve ser dado treinamento contínuo e a sua efetividade prática deve ser avaliada periodicamente.</p> <p>§ 2º Devem estar disponíveis os programas aprovados de treinamento e devem ser mantidos os registros de treinamento.</p>	<p>2.11 Besides the basic training on the theory and practice of the Pharmaceutical Quality System and Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness should be periodically assessed. Training programmes should be available, <u>approved by either the head of Production or the head of Quality Control, as appropriate.</u> Training records should be kept.</p>
<p>Art. 88. O pessoal que trabalha em áreas limpas, em áreas onde há risco de contaminação e ainda áreas de manipulação de materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber treinamento específico.</p>	<p>2.12 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitising materials are handled, should be given specific training.</p>
<p>Art. 89. O conceito de garantia da qualidade e todas as medidas que auxiliam seu entendimento e implementação devem ser totalmente discutidos durante as sessões de treinamento.</p>	<p>2.14 The <u>Pharmaceutical Quality System</u> and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.</p>

<p>Art. 90. Visitantes ou pessoal não treinado preferencialmente não devem adentrar as áreas de produção e controle de qualidade.</p> <p>Parágrafo único. Caso a entrada seja inevitável, os visitantes ou pessoal não treinado devem receber informações relevantes previamente, em particular sobre higiene pessoal, bem como sobre a utilização de vestimenta de proteção apropriada, devendo ser acompanhados por profissional designado.</p>	<p>2.13 Visitors or untrained personnel should, preferably, not be taken into the production and quality control areas. If this is unavoidable, they should be given information in advance, particularly about personal hygiene and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.</p>
<p>Art. 91. As equipes de consultores e de contratados devem ser qualificadas para os serviços de treinamento que prestam. Devem ser incluídas evidências da qualificação nos registros de treinamento.</p>	
<p style="text-align: center;">CAPÍTULO XI HIGIENE PESSOAL</p>	<p style="text-align: center;">Personnel Hygiene</p>
<p>Art. 92. Todo o pessoal deve ser submetido a exames <u>periódicos</u> de saúde, <u>incluindo os de admissão e de demissão</u>.</p> <p>Parágrafo único. Os funcionários que conduzem inspeções visuais também devem ser submetidos a exames de acuidade visual periodicamente.</p>	<p>2.15 <u>Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different needs within the factory. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions.</u></p> <p>2.16 <u>All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer's responsibility that there are instructions ensuring that health conditions that can be of relevance to the quality of products come to the manufacturer's knowledge. After the first medical examination, examinations should be carried out when necessary for the work and personal health.</u></p> <p>2.22 Any specific requirements for the manufacture of special groups of products, for example sterile preparations, are covered in the annexes.</p>
<p>Art. 93. Todo o pessoal deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal.</p> <p>§ 1º Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem cumprir com as normas de higiene e, particularmente, devem ser instruídas a lavarem suas mãos adequadamente antes de entrarem nas áreas de produção.</p> <p>§ 2º Devem ser afixados e observados sinais instrutivos para a lavagem de mãos.</p>	<p>2.21 Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities.</p>
<p>Art. 94. As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa a qualidade dos produtos não devem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel ou produtos terminados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.</p>	<p>2.17 <u>Steps should be taken to ensure as far as is practicable that no person affected by an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body is engaged in the manufacture of medicinal products</u></p>
<p>Art. 95. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições relativas <u>à produção</u>, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.</p>	

<p>Art. 96. Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel.</p>	<p>2.20 Direct contact should be avoided between the operator's hands and the <u>exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products</u></p>
<p>Art. 97. Os funcionários devem usar vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação. Parágrafo único. Os uniformes, caso sejam reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes fechados até que sejam lavados e quando for o caso, desinfetados ou esterilizados.</p>	<p>2.18 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.</p>
<p><u>Art. 98. Os uniformes devem ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos.</u> <u>Parágrafo único. A lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.</u></p>	
<p><u>Art. 99. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.</u></p>	
<p>Art. 100. É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais no laboratório de controle de qualidade, nas áreas de produção e armazenamento, ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.</p>	<p>2.19 Eating, drinking, chewing or smoking, or the storage of food, drink, smoking materials or personal medication in the production and storage areas should be prohibited. <u>In general, any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected should be forbidden</u></p>
<p>Art. 101. Procedimentos de higiene pessoal, incluindo o uso das vestimentas apropriadas, devem ser aplicados a todos que entrarem nas áreas de produção.</p>	
	<p>Consultants</p>
<p>Art. 102. As instalações devem ser localizadas, planejadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem realizadas.</p>	<p>2.23 Consultants should have adequate education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained. Records should be maintained stating the name, address, qualifications, and type of service provided by these consultants.</p>
<p>CAPÍTULO XII INSTALAÇÕES</p>	<p>Chapter 3 Premises and Equipments</p>
<p>Seção I Geral</p>	
<p>Art. 103. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.</p>	<p>(...Principle) Their layout and design must aim to minimise the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.</p>
<p>Art. 104. Devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza quando houver dispersão de pós, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura, processamento e embalagem de pós.</p>	

Art. 105. As instalações devem estar situadas em um local que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.	3.1. Premises should be situated in an environment which, when considered together with measures to protect the manufacture, presents minimal risk of causing contamination of materials or products.
Art. 106. As instalações utilizadas na fabricação de medicamentos devem ser projetadas e construídas de forma a possibilitar a <u>limpeza adequada</u> .	
Art. 107. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, <u>higiene e limpeza</u> . Parágrafo único. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.	3.2. Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products.
Art. 108. As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos detalhados. Parágrafo único. Devem ser mantidos registros das limpezas.	(3.2...) They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures.
Art. 109. O fornecimento de energia elétrica, a iluminação, a temperatura, a umidade e a ventilação das instalações devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente a qualidade dos medicamentos durante os processos de fabricação ou o funcionamento adequado dos equipamentos.	3.3. Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.
Art. 110. As instalações devem ser planejadas e equipadas de forma a oferecer a máxima proteção contra a entrada de insetos, pássaros ou outros animais. Parágrafo único. Deve haver um procedimento para controle de pragas e roedores.	3.4. Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.
Art. 111. As instalações devem ser planejadas para garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal.	3.5. <u>Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.</u>
Seção II Áreas Auxiliares	Ancillary Areas
Art. 112. As salas de descanso e refeitórios devem ser separados das áreas de fabricação e controle.	3.30. Rest and refreshment rooms should be separate <u>from other areas</u> .
Art. 113. As instalações dos vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriadas para o número de usuários. Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção ou armazenamento.	3.31. Facilities for changing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas.
Art. 114. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção. Parágrafo único. Se as ferramentas e peças de reposição forem mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em salas ou armários reservados para este fim.	3.32. Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.
Art. 115. O biotério deve ser isolado das demais áreas, possuir entrada separada e sistema de ventilação exclusivo.	3.33. Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.
Seção III Áreas de Armazenamento	Storage areas (Premises and Equipment)

<p>Art. 116. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados, em sua condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido, com a separação apropriada.</p>	<p>3.18 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.</p>
<p>Art. 117. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem; devem ser limpas, secas, <u>organizadas</u> e mantidas dentro de limites de temperatura <u>compatíveis com os materiais armazenados</u>. Parágrafo único. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas, controladas, monitoradas e registradas.</p>	<p>3.19 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored</p>
<p>Art. 118. As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas. <u>§ 1º Na impossibilidade de separação, procedimentos apropriados devem ser adotados para evitar misturas.</u> § 2º As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.</p>	<p>3.20 Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Reception areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned where necessary before storage.</p>
<p>Art. 119. Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento. § 1º A área deve ser claramente demarcada e o acesso à mesma somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas. § 2º Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.</p>	<p>3.21 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.</p>
<p>Art. 120. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área identificada e isolada fisicamente.</p>	<p>3.23 Segregated areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products.</p>
<p>Art. 121. Materiais altamente ativos e radioativos, narcóticos, outros medicamentos perigosos e substâncias que apresentam riscos especiais de abuso, incêndio ou explosão devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas, <u>identificadas e quando apropriado devidamente segregadas, de acordo com legislação específica vigente.</u></p>	<p>3.24 Highly active materials or products should be stored in safe and secure areas.</p>
<p>Art. 122. Deve ser dada atenção especial à amostragem e ao armazenamento seguro dos materiais de embalagem impressos, por serem considerados críticos à qualidade dos medicamentos quanto a sua rotulagem.</p>	<p>3.25 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal product and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials</p>
<p>Art. 123. Deve haver uma área específica para amostragem de matérias-primas. Parágrafo único. A amostragem deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.</p>	<p>3.22 There should normally be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination</p>
<p>Seção IV Área de Pesagem</p>	<p>(Production área)</p>
<p>Art. 124. As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo ser específicas e projetadas para esse</p>	<p>3.13 Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for such use.</p>

<p>fim, possuindo sistema de exaustão <u>independente e adequado que evite a ocorrência de contaminação cruzada.</u></p>	<p>3.14 In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning</p>
<p>Seção V Áreas de Produção</p>	<p>Production areas (Premises and Equipment)</p>
<p>Art. 125. Devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de determinados medicamentos, tais como certas preparações biológicas (ex. microorganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. penicilinas, <u>cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos</u>), de forma a minimizar o risco de danos graves à saúde devido à contaminação cruzada.</p> <p>§ 1º <u>Em alguns casos, tais como materiais altamente sensibilizantes, a segregação deve também ocorrer entre eles.</u></p> <p>§ 2º A produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos, <u>certos</u> hormônios, substâncias citotóxicas <u>deve ser realizada em áreas segregadas.</u></p> <p>§ 3º Em casos excepcionais, <u>como sinistros (incêndio, inundação etc.) ou situações de emergência (guerra etc.)</u> o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações pode ser aceito, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as validações necessárias (incluindo validação de limpeza).</p>	<p><u>3.6 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent crosscontamination should be commensurate with the risks. Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks.</u></p> <p><u>Depending of the level of risk, it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.</u></p> <p><u>Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>i. the risk cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures,</u> <u>ii. scientific data from the toxicological evaluation does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta-lactams) or</u> <u>iii. relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.</u> <p><u>Further guidance can be found in Chapter 5 and in Annexes 2, 3, 4, 5 & 6.</u></p>
<p><u>Art. 126. Quando forem produzidos medicamentos altamente ativos ou altamente sensibilizantes devem ser utilizados sistemas adequados de tratamento do ar na exaustão.</u></p>	
<p>Art. 127. As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.</p>	<p>3.7 Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.</p>
<p>Art. 128. As áreas de produção, incluindo as de armazenamento de materiais em processo, devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes medicamentos ou seus componentes, evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errônea de qualquer etapa de fabricação ou controle.</p>	<p>3.8 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimise the risk of confusion between different medicinal products or their components, to avoid cross-contamination and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.</p>
<p>Art. 129. Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não libere partículas.</p>	<p>3.9 Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.</p>

<p>Art. 130. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras <u>instalações</u> devem ser projetadas e <u>instaladas</u> de modo a facilitar a limpeza.</p> <p>Parágrafo único. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.</p>	<p>3.10 Pipework, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.</p>
<p>Art. 131. Os ralos devem ser de tamanho adequado, instalados de forma a evitar os refluxos <u>de líquidos ou gases e mantidos fechados quando não estiverem em uso</u>.</p> <p>Parágrafo único. Deve ser evitada a instalação de canaletas abertas; se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.</p>	<p>3.11 Drains should be of adequate size, and have trapped gullies. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection</p>
<p>Art. 132. As áreas de produção devem possuir sistema de tratamento de ar adequado aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.</p> <p>§ 1º O sistema de tratamento deve incluir filtração de ar adequada para evitar contaminação e contaminação cruzada, controle de temperatura e, quando necessário, de umidade <u>e de diferenciais de pressão</u>.</p> <p>§ 2º As áreas de produção devem ser regularmente monitoradas a fim de assegurar o cumprimento das especificações.</p>	<p>3.12 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment.</p>
<p>Art. 133. As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser especificamente planejadas e <u>construídas</u> de forma a evitar misturas ou contaminação cruzada.</p>	<p>3.15 Premises for the packaging of medicinal products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.</p>
<p>Art. 134. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais.</p>	<p>3.16 Production areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.</p>
<p>Seção VI Áreas de Controle de Qualidade</p>	<p>Quality Control Areas</p>
<p>Art. 135. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção.</p> <p>Parágrafo único. As áreas em que são empregados ensaios biológicos, microbiológicos ou de radioisótopos devem ser separadas umas das outras.</p>	<p>3.26 Normally, Quality Control laboratories should be separated from production areas. This is particularly important for laboratories for the control of biologicals, microbiologicals and radioisotopes, which should also be separated from each other.</p>
<p>Art. 136. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser adequados às operações que se destinam.</p> <p>§ 1º Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada.</p> <p>§ 2º Deve haver espaço para armazenamento adequado de amostras, padrões de referência (se necessário, com refrigeração), solventes, reagentes e registros.</p>	<p>3.27 Control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and crosscontamination. There should be adequate suitable storage space for samples and records.</p>
<p>Art. 137. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos, biológicos ou com radioisótopos devem ser independentes e separadas e contar com instalações independentes, <u>especialmente</u> o sistema de ar.</p>	<p>3.29 <u>Special requirements are needed in laboratories handling particular substances, such as biological or radioactive samples.</u></p>
<p>Art. 138. Pode ser necessária a utilização de salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.</p>	<p>3.28 Separate rooms may be necessary to protect sensitive instruments from vibration, electrical interference, humidity, etc.</p>
<p>CAPÍTULO XIII EQUIPAMENTOS</p>	<p>Equipment</p>

<p>Art. 139. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, <u>instalados</u>, localizados e mantidos de forma que sejam compatíveis com as operações a serem realizadas.</p> <p>Parágrafo único. O projeto e a <u>localização</u> dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros, permitirem limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira, sujeira e evitar efeito negativo na qualidade dos produtos.</p>	<p>3.34 Manufacturing equipment should be designed, located and maintained to suit its intended purpose.</p> <p><u>3.35 Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.</u></p>
<p>Art. 140. Os equipamentos devem ser instalados de forma a <u>minimizar qualquer risco de erro ou contaminação</u>.</p>	<p>3.38 Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.</p>
<p>Art. 141. A tubulação fixa deve ser claramente identificada, <u>conforme legislação vigente</u>, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.</p>	<p>3.42 Fixed pipework should be clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.</p> <p><u>3.43 Distilled, deionised and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken</u></p>
<p>Art. 142. Todas as tubulações e dispositivos devem ser adequadamente identificados e deve-se dar preferência ao uso de conexões ou adaptadores não-intercambiáveis para gases e líquidos perigosos.</p>	
<p>Art. 143. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem possuir a faixa de trabalho e a precisão requeridas, devendo ser periodicamente calibrados.</p>	<p>3.40 Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations.</p> <p>3.41 Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained.</p>
<p>Art. 144. Os equipamentos de produção devem ser limpos, <u>conforme procedimentos de limpeza aprovados e validados, quando couber</u>.</p>	<p>3.36 Manufacturing equipment should be designed so that <u>it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in a clean and dry condition.</u></p>
<p>Art. 145. Os equipamentos e instrumentos analíticos devem ser adequados aos métodos realizados.</p>	
<p>Art. 146. Os equipamentos de lavagem, limpeza e secagem devem ser escolhidos e utilizados de forma a não representar uma fonte de contaminação.</p>	<p>3.37 Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination.</p>
<p>Art. 147. Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar quaisquer riscos para os produtos.</p> <p>Parágrafo único. As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas de forma a interferir na qualidade do produto.</p>	<p>3.39 Production equipment should not present any hazard to products. Parts of production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product <u>and thus present any hazard.</u></p>
<p>Art. 148. Todo equipamento em <u>desuso</u> ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade.</p> <p>Parágrafo único. Quando não for possível, o equipamento em <u>desuso</u> ou com defeito deve estar devidamente identificado para evitar seu uso.</p>	<p>3.44 Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as defective.</p>

<p>Art. 149. Equipamentos fechados devem ser utilizados sempre que apropriado.</p> <p>Parágrafo único. Quando são utilizados equipamentos abertos, ou quando são abertos durante qualquer operação, devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação.</p>	
<p>Art. 150. Os equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com procedimentos de limpeza validados para evitar a contaminação cruzada.</p>	
<p><u>Art. 151. No caso de equipamentos dedicados, devem ser utilizados procedimentos de limpeza validados, considerando resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação, quando aplicável.</u></p>	
<p>Art. 152. Devem ser mantidos os desenhos atualizados dos equipamentos e dos sistemas de suporte críticos.</p>	
<p style="text-align: center;">CAPÍTULO XIV MATERIAIS</p>	
<p>Art. 153. Estão incluídos no conceito de materiais as matérias-primas, os materiais de embalagem, os gases, os solventes, os materiais auxiliares ao processo, os reagentes e os materiais de rotulagem.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção I Geral</p>	
<p>Art. 154. Nenhum material utilizado em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controle de pragas deve entrar em contato direto com o produto.</p> <p>Parágrafo único. Os materiais devem ser de qualidade apropriada a fim de minimizar os riscos à saúde.</p>	
<p>Art. 155. Todos os materiais de entrada e os produtos terminados devem ser colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou comercialização.</p>	
<p>Art. 156. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante, de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do estoque, obedecendo à regra primeiro que expira, primeiro que sai.</p>	
<p>Art. 157. A água utilizada na fabricação de produtos farmacêuticos deve ser adequada para o uso a que se pretende.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção II Matérias-Primas</p>	Starting Materials
<p>Art. 158. A aquisição de matérias-primas deve ser realizada por uma equipe qualificada e treinada.</p>	

Art. 159. As matérias-primas devem ser adquiridas somente de fornecedores aprovados pela empresa, preferencialmente, diretamente do produtor.

§ 1º As especificações estabelecidas pelo fabricante relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores.

§ 2º Todos os aspectos da produção e do controle das matérias-primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser discutidos entre o fabricante e os fornecedores.

5.27 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the medicinal product. The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained. Staff involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved. Where possible, starting materials should be purchased directly from the manufacturer of the starting material

5.28 The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement or specification.

5.29 For the approval and maintenance of suppliers of active substances and excipients, the following is required:

Active substances

Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.

The supply chain and traceability records for each active substance (including active substance starting materials) should be available and be retained by the manufacturer of the medicinal product. Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with the relevant good manufacturing practice and good distribution practice requirements. The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself/herself or through an entity acting on his/her behalf under a contract. For veterinary medicinal products, audits should be conducted based on risk.

Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential cross-contamination from other materials on site. The report should fully reflect what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Any required corrective and preventive actions should be implemented.

Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the

	<p><u>maintenance of standards and continued use of the approved supply chain.</u></p> <p><u>Excipients</u></p> <p><u>Excipients and excipient suppliers should be controlled appropriately based on the results of a formalised quality risk assessment in accordance with the PIC/S Guideline PI 045-1 ‘Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use’.</u></p>
<p>Art. 160. Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto à integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores.</p>	<p>5.30 For each delivery of starting material the containers should be checked for integrity of package, including tamper evident seal where relevant, and for correspondence between the delivery note, the purchase order, the supplier’s labels and approved manufacturer <u>and supplier information maintained by the medicinal product manufacturer. The receiving checks on each delivery should be documented.</u></p>
<p>Art. 161. Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.</p> <p>§ 1º Os recipientes devem ser limpos e rotulados com as informações necessárias.</p> <p>§ 2º Quando forem utilizados rótulos de identificação interna, esses devem ser anexados aos recipientes de forma que as informações originais sejam mantidas.</p>	
<p>Art. 162. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados, relatados ao departamento de controle de qualidade e investigados.</p>	
<p>Art. 163. Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser individualmente amostrado, analisado e liberado.</p>	<p>5.31 If one material delivery is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release.</p>

<p>Art. 164. As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas.</p> <p>§ 1º Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:</p> <p>I - nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;</p> <p>II - nome do fabricante e respectivo número de lote;</p> <p>III - quando aplicável, número do lote atribuído pelo fornecedor e o número do lote dado pela empresa no momento do recebimento;</p> <p>IV - situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido); e</p> <p>V - data de fabricação, data de reteste ou prazo de validade e quando aplicável, a data de reanálise.</p> <p>§ 2º É permitida a identificação por sistema eletrônico validado. Neste caso, não é necessário constar no rótulo todas as informações acima descritas.</p>	<p>5.32 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled (see section 13). Labels should bear at least the following information:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. The designated name of the product and the internal code reference where applicable; ii. A batch number given at receipt; iii. Where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected); iv. Where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary. <p>When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label.</p>
<p>Art. 165. Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima.</p> <p>Parágrafo único. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras devem ser identificados.</p>	<p>5.33 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 6).</p>
<p>Art. 166. Somente as matérias-primas liberadas pelo departamento de controle de qualidade e que estejam dentro do prazo <u>previsto</u> para sua utilização devem ser utilizadas.</p>	<p>5.34 Only starting materials which have been released by the Quality Control department and which are within their retest date should be used.</p>
<p>Art. 167. As matérias-primas devem ser manuseadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos.</p> <p>Parágrafo único. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e corretamente identificados.</p>	<p>5.37 Starting materials should only be dispensed by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers.</p>
<p>Art. 168. As matérias-primas pesadas ou medidas, assim como seus respectivos pesos ou volumes, <u>devem ser conferidas por outro funcionário ou sistema automatizado de conferência</u>, devendo ser mantidos os registros.</p>	<p>5.38 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.</p>
<p>Art. 169. As matérias-primas pesadas ou medidas para cada lote de produção devem ser mantidas juntas e visivelmente identificadas como tal.</p>	<p>5.39 Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.</p>
	<p><u>5.35 Manufacturers of finished products are responsible for any testing of starting materials³ as described in the marketing authorisation dossier. They can utilise partial or full test results from the approved starting material manufacturer but must, as a minimum, perform identification testing⁴ of each batch according to Annex 8.</u></p> <p><u>5.36 The rationale for the outsourcing of this testing should be justified and documented and the following requirements should be fulfilled:</u></p>

	<p>i. Special attention should be paid to the distribution controls (transport, wholesaling, storage and delivery) in order to maintain the quality characteristics of the starting materials and to ensure that test results remain applicable to the delivered material; ii. The medicinal product manufacturer should perform audits, either itself or via third parties, at appropriate intervals based on risk at the site(s) carrying out the testing (including sampling) of the starting materials in order to assure compliance with Good Manufacturing Practice and with the specifications and testing methods described in the marketing authorisation dossier; iii. The certificate of analysis provided by the starting material manufacturer/supplier should be signed by a designated person with appropriate qualifications and experience. The signature assures that each batch has been checked for compliance with the agreed product specification unless this assurance is provided separately; iv. The medicinal product manufacturer should have appropriate experience in dealing with the starting material manufacturer (including experience via a supplier) including assessment of batches previously received and the history of compliance before reducing in-house testing. Any significant change in the manufacturing or testing processes should be considered;</p> <p>v. The medicinal product manufacturer should also perform (or via a separately approved contract laboratory) a full analysis at appropriate intervals based on risk and compare the results with the material manufacturer's or supplier's certificate of analysis in order to check the reliability of the latter. Should this testing identify any discrepancy then an investigation should be performed and appropriate measures taken. The acceptance of certificates of analysis from the material manufacturer or supplier should be discontinued until these measures are completed.</p>
<p style="text-align: center;">Seção III Material de Embalagem</p>	<p style="text-align: center;">Packaging materials</p>
<p>Art. 170. A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias-primas.</p>	<p>5.45 <u>The selection, qualification, approval and maintenance</u> of suppliers of primary and printed packaging materials shall be accorded attention similar to that given to starting materials.</p>
<p>Art. 171. Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado.</p> <p>§ 1º Rótulos em bobinas devem ser utilizados sempre que possível.</p> <p>§ 2º Rótulos fracionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas.</p> <p>§ 3º Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.</p>	<p>5.46 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in <u>adequately</u> secure conditions such as to exclude unauthorised access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure.</p>

Art. 172. Cada lote de material de embalagem, incluindo material impresso, deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.	5.47 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.
Art. 173. Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias desatualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registrado.	5.48 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and this disposal recorded.
Art. 174. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.	5.52 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the Packaging Instructions.
Seção IV Produtos Intermediários e a Granel	
Art. 175. Os produtos intermediários e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições específicas determinadas para cada produto.	
Art. 176. Os produtos intermediários e os produtos a granel adquiridos, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.	
Seção V Produtos Terminados	FINISHED PRODUCTS
Art. 177. Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até sua liberação final. Parágrafo único. Após a liberação, os produtos terminados devem ser armazenados como estoque disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.	5.63 Finished products should be held in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer. 5.64 The evaluation of finished products and documentation which is necessary before release of product for sale is described in Chapter 6 (Quality Control). 5.65 After release, finished products should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.
Seção VI Materiais Reprovados, Recuperados e Reprocessados	REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS
Art. 178. Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas. Parágrafo único. Tais materiais e produtos podem ser devolvidos aos fornecedores ou, quando aplicável, reprocessados ou destruídos dentro de um prazo justificável e a ação adotada deve ser aprovada por pessoa designada.	5.66 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by authorised personnel.

<p>Art. 179. O <u>reprocesso</u> ou recuperação de produtos reprovados deve ser excepcional.</p> <p>§ 1º O <u>reprocesso</u> ou recuperação é permitido apenas se a qualidade do produto final não for afetada, as suas especificações forem atendidas e ainda se for realizado em consonância com um procedimento definido e autorizado após avaliação dos riscos envolvidos.</p> <p>§ 2º Deve ser mantido registro do <u>reprocesso</u> ou da recuperação.</p> <p>§ 3º Um lote <u>reprocessado</u> ou <u>recuperado</u> deve receber um novo número de lote.</p>	<p>5.67 The <u>reprocessing</u> of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorised procedure after evaluation of the risks involved. Record should be kept of the <u>reprocessing</u>.</p>
<p>Art. 180. A introdução de lotes anteriores ou parte desses, em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto em uma etapa definida da fabricação deve ser autorizada previamente.</p> <p>§ 1º Essa recuperação deve ser feita de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade.</p> <p>§ 2º A recuperação deve ser registrada.</p>	<p>5.68 The recovery of all or part of earlier batches which conform to the required quality by incorporation into a batch of the same product at a defined stage of manufacture should be authorised beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf life. The recovery should be recorded.</p>
<p>Art. 181. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto terminado que tenha sido reprocessado, ou que tenha sofrido incorporação, deve ser considerada pelo Controle de Qualidade.</p>	<p>5.69 The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the Quality Control Department.</p>
<p>Seção VII Produtos Recolhidos</p>	
<p>Art. 182. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja uma decisão sobre seu destino.</p> <p>Parágrafo único. A decisão deve ser tomada o mais rápido possível e em conformidade com a <u>legislação específica sobre recolhimento de medicamentos</u>.</p>	
<p>Seção VIII Produtos Devolvidos</p>	

<p>Art. 183. Os produtos devolvidos devem ser destruídos, a menos que seja possível assegurar que sua qualidade continua satisfatória; nesses casos, podem ser considerados para revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas somente após avaliação crítica realizada pela <u>área da qualidade</u>, conforme procedimento escrito.</p> <p>§ 1º Devem ser considerados na avaliação, a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde sua expedição.</p> <p>§ 2º Em caso de dúvida sobre a qualidade, os produtos devolvidos não devem ser considerados adequados para nova expedição ou reutilização.</p> <p>§ 3º Qualquer medida tomada deve ser registrada.</p>	<p>5.70 Products returned from the <u>market and which have left the control of the manufacturer</u> should be destroyed unless <u>without doubt</u> their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery in a subsequent batch only after they have been critically assessed by the Quality Control Department in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issue or re-use, <u>although basic chemical reprocessing to recover active ingredient may be possible</u>. Any action taken should be appropriately recorded.</p>
	<p>PRODUCT SHORTAGE DUE TO MANUFACTURING CONSTRAINTS</p>
	<p>5.71 <u>The manufacturer should report to the marketing authorisation holder (MAH) any constraints in manufacturing operations which may result in abnormal restriction in the supply. This should be done in a timely manner to facilitate reporting of the restriction in supply by the MAH, to the relevant competent authorities, in accordance with its legal obligations.</u></p>
<p>Seção IX Reagentes e Meios de Cultura</p>	
<p>Art. 184. Deve haver registros para o recebimento e a preparação de reagentes e meios de cultura.</p>	
<p>Art. 185. Os reagentes preparados devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos, apropriadamente rotulados e <u>mantidos os registros da preparação</u>.</p> <p>§ 1º O rótulo deve indicar a concentração, a <u>data de preparo</u>, o fator de padronização, o prazo de validade, a data da próxima padronização e as condições de armazenamento.</p> <p>§ 2º O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.</p>	
<p>Art. 186. Devem ser feitos controles positivos, assim como negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura.</p> <p>Parágrafo único. O tamanho do inóculo utilizado nos controles positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.</p>	
<p>Seção X Padrões de Referência</p>	

<p>Art. 187. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem. <u>Parágrafo único. Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados.</u></p>	
<p><u>Art. 188. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopéia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência.</u> <u>§ 1º Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do fármaco ou medicamento.</u> <u>§ 2º Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado.</u> <u>§ 3º A documentação de caracterização deve estar disponível e ser mantida sob a responsabilidade de uma pessoa designada.</u></p>	
<p>Art. 189. Os padrões de referência oficiais devem ser utilizados somente para o propósito descrito na respectiva monografia.</p>	
<p><u>Art. 190. Os padrões de referência devem ser armazenados de acordo com as recomendações do fabricante.</u> <u>Parágrafo único. Devem ser seguidas as recomendações do fabricante quanto à correta utilização, incluindo o pré-tratamento (dessecação, correção de teor etc.) dessas substâncias.</u> Art. 191. Todos os padrões secundários ou de trabalho devem ser padronizados em relação a um padrão de referência. Art. 192. <u>Caso necessário,</u> devem ser realizadas verificações apropriadas em intervalos regulares com a finalidade de assegurar a padronização dos padrões secundários.</p>	
<p>Art. 193. Todos os padrões de referência devem ser armazenados e utilizados de forma que não afetem negativamente a sua qualidade.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção XI Materiais Residuais</p>	
<p>Art. 194. Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados. Parágrafo único. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser guardados em locais de acesso restrito, conforme exigido pela legislação vigente.</p>	

<p>Art. 195. O material residual deve ser coletado em recipientes adequados, mantido em local específico e eliminado de forma segura em intervalos regulares e freqüentes, de acordo com as normas sanitárias.</p> <p>Parágrafo único. O material residual não deve ser acumulado.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção XII Materiais Diversos</p>	
<p>Art. 196. Não deve ser permitido que os produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizantes contaminem os equipamentos, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os materiais em processo ou os produtos terminados.</p>	
<p style="text-align: center;">CAPÍTULO XV DOCUMENTAÇÃO</p>	
<p>Art. 197. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF.</p> <p>§ 1º A documentação tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo.</p> <p>§ 2º A documentação tem a finalidade de garantir que a pessoa <u>designada</u> tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação <u>da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade</u> e assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.</p> <p>§ 3º Todos os documentos devem estar facilmente disponíveis, reunidos em uma única pasta ou separados.</p>	<p>Principle. Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system and is key to operating in compliance with GMP requirements. The various types of documents and media used should be fully defined in the manufacturer's Quality Management System. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic or photographic media. The main objective of the system of documentation utilised must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly impact on all aspects of the quality of medicinal products. The Quality Management System should include sufficient instructional detail to facilitate a common understanding of the requirements, in addition to providing for sufficient recording of the various processes and evaluation of any observations, so that ongoing application of the requirements may be demonstrated.</p> <p>There are two primary types of documentation used to manage and record GMP compliance: instructions (directions, requirements) and records/reports. Appropriate good documentation practice should be applied with respect to the type of document.</p> <p>Suitable controls should be implemented to ensure the accuracy, integrity, availability and legibility of documents. Instruction documents should be free from errors and available in writing. The term 'written' means recorded, or documented on media from which data may be rendered in a human readable form.</p>
<p style="text-align: center;">Seção I Geral</p>	<p style="text-align: center;">Generation and Control of Documentation</p>
<p>Art. 198. Os documentos devem ser redigidos, revisados, <u>aprovados</u> e distribuídos somente a pessoas designadas.</p> <p>Parágrafo único. Devem atender a todas as etapas de fabricação autorizadas pelo registro.</p>	<p><u>4.1 All types of document should be defined and adhered to. The requirements apply equally to all forms of document media types. Complex systems need to be understood, well documented, validated, and adequate controls should be in place. Many documents (instructions and/or records) may exist in hybrid forms, i.e. some elements as electronic and others as paper based. Relationships and control measures for master documents, official copies, data handling and records</u></p>

	<p><u>need to be stated for both hybrid and homogenous systems. Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period.</u></p> <p>4.2 Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorisation dossiers, as appropriate. (...)</p>
<p>Art. 199. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada. Parágrafo único. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias.</p>	<p>4.3 Documents <u>containing instructions</u> should be approved, signed and dated by appropriate <u>and authorised</u> persons.</p>
<p>Art. 200. O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo. § 1º O título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, <u>precisa e correta.</u> § 2º Deve ser disposto de forma ordenada e ser de fácil verificação. § 3º Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e <u>ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.</u></p>	<p>(4.3...) Documents should have unambiguous contents and be uniquely identifiable. The effective date should be defined. (4.2 ...) The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process. 4.4 Documents containing instructions should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. <u>The style and language of documents should fit with their intended use. Standard Operating Procedures, Work Instructions and Methods should be written in an imperative mandatory style.</u></p>
<p>Art. 201. Os documentos devem ser regularmente revisados e atualizados. § 1º Quando determinado documento for revisado, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão obsoleto. § 2º Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo <u>definido em procedimento.</u></p>	<p>4.5 Documents within the Quality Management System should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents.</p>
<p>Art. 202. Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indelévels. Parágrafo único. Deve ser deixado espaço suficiente para cada entrada de dados.</p>	<p>4.6 <u>Documents should not be hand-written</u>; although, where documents require the entry of data, sufficient space should be provided for such entries.</p>
<p>Art. 203. Toda alteração efetuada em qualquer documento deve ser assinada, datada e possibilitar a leitura da informação original. Parágrafo único. Quando for o caso, deve ser registrado o motivo da alteração.</p>	<p>4.9 Any alteration made to <u>the entry on</u> a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.</p>

<p>Art. 204. <u>Deve ser mantido</u> registro de todas as ações efetuadas de tal forma que todas as atividades significativas referentes à fabricação de medicamentos possam ser rastreadas.</p> <p>Parágrafo único. Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.</p>	<p>4.8 Records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable.</p> <p><u>4.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way</u></p>
<p>Art. 205. Os dados podem ser registrados por meio de sistema de processamento eletrônico, por meios fotográficos ou outros meios confiáveis.</p> <p>§ 1º As fórmulas mestras/fórmulas padrão e os Procedimentos Operacionais Padrão relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis e a exatidão dos dados registrados deve ser verificada.</p> <p>§ 2º Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados contidos nos computadores.</p> <p>§ 3º Deve haver registro das alterações realizadas.</p> <p>§ 4º O acesso <u>aos computadores</u> deve ser restrito por senhas ou outros meios.</p> <p>§ 5º A entrada de dados considerados críticos, <u>quando inserida manualmente em um sistema</u>, deve ser conferida por outra pessoa designada.</p> <p>§ 6º Os registros eletrônicos dos dados dos lotes devem ser protegidos por meio de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outros meios.</p> <p>§ 7º Durante o período de retenção, os dados devem estar prontamente disponíveis.</p>	<p>4.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located. Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate.</p> <p><u>4.11 Specific requirements apply to batch documentation which must be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the Authorised Person, whichever is the longer. For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. Other requirements for retention of documentation may be described in legislation in relation to specific types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products) and specify that longer retention periods be applied to certain documents.</u></p> <p><u>4.12 For other types of documentation, the retention period will depend on the business activity which the documentation supports. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability), which supports information in the Marketing Authorisation should be retained whilst the authorisation remains in force. It may be considered acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for retention of batch documentation; for example, in the case of process validation data, the accompanying raw data should be retained for a period at least as long as the records for all batches whose release has been supported on the basis of that validation exercise.</u></p> <p><u>The following section gives some examples of required documents. The quality management system should describe all documents required to ensure product quality and patient safety.</u></p>
<p>Seção II Rótulos</p>	

<p>Art. 206. A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e <u>nos produtos</u> deve ser clara, sem ambigüidade e em formato aprovado pela empresa, <u>contendo os dados necessários</u>.</p> <p>Parágrafo único. Podem ser utilizadas além do texto, cores diferenciadas que indiquem sua condição (em quarentena, aprovado, reprovado, limpo, dentre outras).</p>	
<p>Art. 207. Todos os produtos terminados devem ser identificados, conforme legislação vigente.</p>	
<p>Art. 208. Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanham devem indicar a concentração, a data de fabricação, a data em que o lacre foi aberto, as condições de armazenamento e, quando aplicável, o prazo de validade e o número de controle.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção III</p> <p>Especificações e Ensaio de Controle de Qualidade</p>	
<p>Art. 209. Os métodos de controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis.</p> <p><u>Parágrafo único. Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.</u></p>	
<p>Art. 210. Todas as especificações de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos terminados devem estar devidamente autorizadas, assinadas e datadas, bem como mantidas pelo Controle de Qualidade ou Garantia da Qualidade.</p> <p>Art. 211. <u>Devem ser realizados ensaios</u> nos produtos intermediários e no produto a granel, quando couber.</p> <p>Parágrafo único. Devem também existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.</p>	
<p>Art. 212. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopéia nacional ou outros compêndios oficiais.</p>	
<p>Art. 213. As farmacopéias, os padrões de referência, as referências de espectrometria e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controle de qualidade.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção IV</p> <p>Especificações para Matérias-Primas e Materiais de Embalagem</p>	<p>Specifications for starting and packaging materials</p>

<p>Art. 214. As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos devem possuir uma descrição, incluindo no mínimo:</p> <p>I - código interno de referência e nome conforme DCB, se houver;</p> <p>II - referência da monografia farmacopéica, se houver; e</p> <p>III - requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.</p> <p>§ 1º Dependendo da prática adotada pela empresa, podem ser adicionados outros dados às especificações, tais como:</p> <p>I - identificação do fornecedor e do produtor original dos materiais;</p> <p>II - amostra do material impresso;</p> <p>III - orientações sobre a amostragem, os testes de qualidade e as referências utilizada <u>nos</u> procedimentos de controle;</p> <p>IV - condições de armazenamento e as precauções; e</p> <p>V - período máximo de armazenamento antes que seja realizada nova análise.</p> <p>§ 2º Os materiais de embalagem devem atender às especificações <u>dando ênfase</u> a sua compatibilidade com os medicamentos.</p> <p>§ 3º O material deve ser examinado em relação à presença de defeitos e marcas de identificação corretas.</p>	<p>4.14 Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include or provide reference to, if applicable:</p> <p>a) A description of the materials, including: - The designated name and the internal code reference; - The reference, if any, to a pharmacopoeial monograph; - The approved suppliers and, if reasonable, the original producer of the material; - A specimen of printed materials;</p> <p>b) Directions for sampling and testing;</p> <p>c) Qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;</p> <p>d) Storage conditions and precautions;</p> <p>e) The maximum period of storage before re-examination.</p>
<p>Art. 215. Os documentos com a descrição dos procedimentos de ensaio de controle devem indicar a frequência de execução de ensaios de cada matéria-prima, conforme determinado por sua estabilidade.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção V Especificações para Produtos Intermediários e a Granel</p>	<p style="text-align: center;">Specifications for intermediate and bulk products</p>
<p>Art. 216. <u>As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários forem utilizados na avaliação do produto final.</u></p> <p>Parágrafo único. Essas especificações devem ser <u>compatíveis</u> com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos terminados.</p>	<p>4.15 Specifications for intermediate and bulk products should be available <u>for critical steps or if these are purchased or dispatched</u>. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate</p>
<p style="text-align: center;">Seção VI Especificações para Produtos Terminados</p>	<p style="text-align: center;">Specifications for finished products</p>

<p>Art. 217. As especificações para produtos terminados devem incluir:</p> <p>I - nome <u>genérico do produto</u> e marca ou denominação comercial, quando for o caso;</p> <p>II - nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com suas respectivas DCB;</p> <p>III - fórmula ou referência à mesma;</p> <p>IV - forma farmacêutica e detalhes de embalagem;</p> <p>V - <u>referências</u> utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle;</p> <p>VI - requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;</p> <p>VII - condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso; e</p> <p>VIII - prazo de validade.</p>	<p>4.16 Specifications for finished products should include or provide reference to:</p> <p>a) The designated name of the product and the code reference where applicable;</p> <p>b) The formula;</p> <p>c) A description of the pharmaceutical form and package details;</p> <p>d) Directions for sampling and testing;</p> <p>e) The qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits;</p> <p>f) The storage conditions and any special handling precautions, where applicable;</p> <p>g) The shelf-life.</p>
<p>Seção VII Fórmula Mestre/Padrão</p>	<p>MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS</p>
<p>Art. 218. Deve existir uma fórmula mestra/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.</p>	<p>Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured.</p>
<p>Art. 219. A fórmula mestra/padrão deve incluir:</p> <p>I - o nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;</p> <p>II - descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;</p> <p>III - lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que são exclusivos para cada material. Deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo;</p> <p>IV - declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;</p> <p>V - indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;</p> <p>VI - os métodos (ou referência a eles) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;</p> <p>VII - instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção (verificação dos materiais, pré-tratamentos, a seqüência da adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas etc.);</p> <p>VIII - instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;</p> <p>IX - exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento; e</p> <p>X - quaisquer precauções especiais a serem observadas.</p>	<p>4.17 The Manufacturing Formula should include:</p> <p>a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification;</p> <p>b) A description of the <u>pharmaceutical form</u>, strength of the product and batch size;</p> <p>c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;</p> <p>d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.</p> <p>4.18 The Processing Instructions should include:</p> <p>a) A statement of the processing location and the principal equipment to be used;</p> <p>b) The methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising);</p> <p>c) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use;</p> <p>d) Detailed stepwise processing instructions [e.g. checks on materials, pretreatments, sequence for adding materials, critical process parameters (time, temp etc)];</p> <p>e) The instructions for any in-process controls with their limits;</p> <p>f) Where necessary, the requirements for <u>bulk</u> storage of the products; including the container, labeling and special storage conditions <u>where applicable</u>;</p> <p>g) Any special precautions to be observed.</p>
<p>Seção VIII Instruções de Embalagem</p>	<p>Packaging Instructions</p>

<p>Art. 220. Deve haver instruções autorizadas quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem.</p> <p>§ 1º As instruções devem incluir os seguintes dados:</p> <p>I - nome do produto;</p> <p>II - descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração e via de administração, quando for o caso;</p> <p>III - tamanho da embalagem, expresso em número, peso ou volume do produto contido no recipiente final;</p> <p>IV - listagem completa de todo material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;</p> <p>V - amostra ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde o número do lote do produto e sua data de vencimento devem ser impressos ou gravados;</p> <p>VI - precauções especiais, tais como a verificação dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;</p> <p>VII - descrição das operações de embalagem e dos equipamentos a serem utilizados; e</p> <p>VIII - detalhes dos controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os critérios de aceitação.</p>	<p>4.19 Approved Packaging Instructions for each product, pack size and type should exist. These should include, or have a reference to, the following:</p> <p>a) Name of the product; including the batch number of bulk and finished product;</p> <p>b) Description of its pharmaceutical form, and strength where applicable;</p> <p>c) The pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;</p> <p>d) A complete list of all the packaging materials required, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material;</p> <p>e) Where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf life of the product;</p> <p>f) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations (line clearance), and that equipment is clean and suitable for use;</p> <p>g) Special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin;</p> <p>h) A description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used;</p> <p>i) Details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.</p>
<p>Seção IX Registros de Produção de Lotes</p>	<p>Batch Processing Record</p>
<p>Art. 221. Devem ser mantidos registros da produção de cada lote.</p> <p>Parágrafo único. Os registros devem se basear na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso, evitando erros <u>de transcrição</u>.</p>	<p>4.20 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions,</p>
<p>Art. 222. Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, <u>assim como se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis</u>.</p> <p>§ 1º Deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso.</p> <p>§ 2º Tais verificações devem ser registradas.</p>	<p><u>4.19 f) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations (line clearance), and that equipment is clean and suitable for use;</u></p>
<p>Art. 223. Durante o processo de produção, <u>todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação</u>.</p> <p>§ 1º <u>Os registros da execução de tais etapas devem ser devidamente datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica e ratificados pelo supervisor da área</u>.</p> <p>§ 2º <u>Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:</u></p> <p>I - nome do produto;</p>	<p>(4.20 ...)</p> <p>,and should contain the following information:</p> <p>a) The name and batch number of the product;</p> <p>b) Dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production;</p> <p>c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;</p>

<p>II - número do lote que estiver sendo fabricado;</p> <p>III - datas e horários de início e término das principais etapas intermediárias de produção;</p> <p>IV - nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;</p> <p>V - <u>identificação</u> do(s) operador(es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da(s) pessoa(s) que verifica(m) cada uma dessas operações;</p> <p>VI - número dos lotes e/ou o número de controle analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;</p> <p>VII - qualquer operação ou evento relevante <u>observado</u> na produção e os principais equipamentos utilizados;</p> <p>VIII - controles em processo realizados, a <u>identificação</u> da (s) pessoa (s) que os tenha (m) executado e os resultados obtidos;</p> <p>IX - quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da <u>produção</u> (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado; e</p> <p>X - observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada <u>alteração</u> da fórmula de fabricação ou instruções de produção.</p>	<p>d) The batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);</p> <p>e) Any relevant processing operation or event and major equipment used;</p> <p>f) <u>A record of the in-process controls</u> and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;</p> <p>g) The product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture;</p> <p>h) Notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions;</p> <p>i) Approval by the person responsible for the processing operations.</p> <p>Note: Where a validated process is continuously monitored and controlled, then automatically generated reports may be limited to compliance summaries and exception / out-of-specification (OOS) data reports.</p>
<p>Seção X</p> <p>Registros de Embalagem de Lotes</p>	<p>Batch Packaging Record</p>
<p>Art. 224. Devem ser mantidos registros da embalagem de cada lote ou parte de lote, de acordo com as instruções de embalagem.</p> <p>Parágrafo único. Os registros devem ser preparados de forma a evitar erros <u>de transcrição</u>.</p>	<p>4.21 A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions.</p>
<p>Art. 225. Antes do início de qualquer operação de embalagem, deve ser verificado se os equipamentos e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planejadas, e que o equipamento está limpo e adequado para uso.</p> <p>Parágrafo único. Tais verificações devem ser registradas.</p>	
<p>Art. 226. <u>Durante o processo de embalagem, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação.</u></p> <p>§ 1º Os registros da execução de cada etapa devem ser datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica <u>e ratificados pelo supervisor da área.</u></p> <p>§ 2º <u>Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:</u></p> <p>I - o nome do produto, o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planejada de produto terminado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;</p>	<p>(4.21...) The batch packaging record should contain the following information:</p> <p>a) The name and batch number of the product;</p> <p>b) The date(s) and times of the packaging operations;</p> <p>c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;</p> <p>d) Records of checks for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;</p> <p>e) Details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;</p>

<p>II - a(s) data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;</p> <p>III - o nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem;</p> <p>IV - a <u>identificação</u> dos operadores nas etapas principais;</p> <p>V - verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;</p> <p>VI - detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos, às linhas de embalagem utilizadas e, quando necessário, as instruções e registros relativos ao armazenamento de produtos não embalados;</p> <p>VII - amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo amostras contendo a aprovação para a impressão e verificação regular (quando apropriado), <u>contendo o número de lote, a data de fabricação, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;</u></p> <p>VIII - observações sobre quaisquer problemas especiais, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções de embalagem, com autorização por escrito da pessoa designada;</p> <p>IX - as quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação, e produtos a granel entregues para serem embalados; e</p> <p>X – as quantidades de todos os materiais utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.</p>	<p>f) Whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting;</p> <p>g) Notes on any special problems or unusual events including details, with signed authorisation for any deviation from the Packaging Instructions;</p> <p>h) The quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation. <u>Where there are there are robust electronic controls in place during packaging there may be justification for not including this information;</u></p> <p>i) <u>Approval by the person responsible for the packaging operations.</u></p>
<p style="text-align: center;">Seção XI Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e Registros</p>	<p style="text-align: center;">PROCEDURES AND RECORDS Receipt</p>
<p>Art. 227. Os Procedimentos Operacionais Padrão e os registros associados a possíveis ações adotadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis quanto a:</p> <p>I - montagem e qualificação de equipamentos;</p> <p>II - aparato analítico e calibração;</p> <p>III - manutenção, limpeza e sanitização;</p> <p>IV - pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;</p> <p>V - monitoramento ambiental;</p> <p>VI - controle de pragas;</p> <p>VII - reclamações;</p> <p>VIII - recolhimentos; e</p> <p>IX - devoluções.</p>	<p>4.29 There should be written policies, procedures, protocols, reports and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for the following examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Validation and qualification of processes, equipment and systems; - Equipment assembly and calibration; - Technology transfer; - Maintenance, cleaning and sanitation; - Personnel matters including signature lists, training in GMP and technical matters, clothing and hygiene and verification of the effectiveness of training; - Environmental monitoring; - Pest control; - Complaints; - Recalls; - Returns; - <u>Change control;</u> - <u>Investigations into deviations and non-conformances;</u> - <u>Internal quality/GMP compliance audits;</u> - <u>Summaries of records where appropriate (e.g. product quality review);</u> - <u>Supplier audits.</u>

<p>Art. 228. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão e registros para o recebimento de matéria-prima e de materiais de embalagem primário e material impresso.</p>	<p>4.22 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting material, (including bulk, intermediate or finished goods), primary, secondary and printed packaging materials.</p>
<p>Art. 229. Os registros dos recebimentos devem incluir, <u>no mínimo</u>:</p> <p>I - nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;</p> <p>II - denominação interna e/ou código do material;</p> <p>III - a data do recebimento;</p> <p>IV - o nome do fornecedor e do nome do fabricante;</p> <p>V - o lote ou número de referência do fabricante;</p> <p>VI - a quantidade total e o número de recipientes recebidos;</p> <p>VII - o número atribuído ao lote após o recebimento; e</p> <p>VIII - qualquer comentário relevante (por exemplo, o estado dos recipientes).</p>	<p>4.23 The records of the receipts should include:</p> <p>a) The name of the material on the delivery note and the containers;</p> <p>b) The "in-house" name and/or code of material (if different from a);</p> <p>c) Date of receipt;</p> <p>d) Supplier's name and manufacturer's name;</p> <p>e) Manufacturer's batch or reference number;</p> <p>f) Total quantity and number of containers received;</p> <p>g) The batch number assigned after receipt;</p> <p>h) Any relevant comment.</p>
<p>Art. 230. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para a identificação interna dos <u>produtos</u> armazenados em quarentena e liberados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).</p>	<p>4.24 There should be written procedures for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.</p>
<p>Art. 231. Os Procedimentos Operacionais Padrão devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento (por exemplo, utilização, calibração, limpeza, manutenção) e colocados próximos aos equipamentos.</p>	
<p>Art. 232. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para amostragem e ser definida <u>a área responsável</u> e as pessoas designadas pela coleta de amostras.</p>	<p>Sampling</p> <p>4.25 There should be written procedures for sampling, <u>which include the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality.</u></p>
<p>Art. 233. As instruções de amostragem devem incluir:</p> <p>I - o método e o plano de amostragem;</p> <p>II - os equipamentos a serem utilizados;</p> <p>III - quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer comprometimento em sua qualidade;</p> <p>IV - a(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) coletadas(s);</p> <p>V - instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;</p> <p>VI - tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, rotulagem, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não; e</p> <p>VII - quaisquer precauções a serem observadas, principalmente quanto à amostragem de material estéril ou nocivo.</p>	<p>Sampling</p> <p>6.11 The sample taking should be done and recorded in accordance with approved written procedures that describe:</p> <p>(i) The method of sampling;</p> <p>(ii) The equipment to be used;</p> <p>(iii) The amount of the sample to be taken;</p> <p>(iv) Instructions for any required sub-division of the sample;</p> <p>(v) The type and condition of the sample container to be used;</p> <p>(vi) The identification of containers sampled;</p> <p>(vii) Any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials;</p> <p>(viii) The storage conditions;</p> <p><u>(ix) Instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.</u></p>

	<p>6.12 Samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). The sampling plan used should be appropriately justified and based on a risk management approach.</p> <p>6.13 Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn. They should be managed in a manner to minimize the risk of mix-up and to protect the samples from adverse storage conditions.</p> <p>6.14 Further guidance on reference and retention samples is given in Annex 19.</p>
<p>Art. 234. Deve haver um Procedimento Operacional Padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado com um número de lote específico.</p>	
<p>Art. 235. O Procedimento Operacional Padrão que trata da numeração de lotes deve assegurar a rastreabilidade durante todas as etapas de produção, incluindo embalagem.</p>	
<p>Art. 236. O Procedimento Operacional Padrão para numeração de lotes deve assegurar que os números de lotes não serão usados de forma repetida, o que também se aplica ao reprocessamento.</p> <p>Parágrafo único. A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada.</p>	
<p>Art. 237. Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados.</p> <p>Parágrafo único. Os ensaios realizados devem ser registrados.</p>	<p>Testing</p> <p>4.26 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded.</p> <p>Testing</p> <p><u>6.15 Testing methods should be validated. A laboratory that is using a testing method and which did not perform the original validation, should verify the appropriateness of the testing method. All testing operations described in the Marketing Authorisation or technical dossier should be carried out according to the approved methods.</u></p> <p><u>6.16 The results obtained should be recorded. Results of parameters identified as critical quality attributes should be trended and checked to make sure that they are consistent with each other. Any calculations should be critically examined.</u></p>

<p>Art. 238. Os registros de análises devem incluir ao menos os seguintes dados:</p> <p>I - o nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;</p> <p>II - o número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ou fornecedor;</p> <p>III - referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;</p> <p>IV - os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);</p> <p>V - data(s) e número(s) de referência do(s) ensaio(s);</p> <p>VI - <u>identificação</u> das pessoas que tenham realizado os ensaios;</p> <p>VII - <u>identificação</u> das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos; e</p> <p>VIII - declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada por pessoa designada.</p>	<p>6.17 The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data:</p> <p>(i) Name of the material or product and, where applicable, dosage form;</p> <p>(ii) Batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier;</p> <p>(iii) References to the relevant specifications and testing procedures;</p> <p>(iv) Test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis;</p> <p>(v) Dates of testing;</p> <p>(vi) Initials of the persons who performed the testing;</p> <p>(vii) Initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;</p> <p>(viii) A clear statement of <u>approval</u> or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person;</p> <p><u>(ix) Reference to the equipment used.</u></p>
<p>Art. 239. Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto à aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto terminado por <u>pessoa designada</u>.</p>	<p><u>Other</u></p> <p>4.27 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the certification for sale of the finished product by the Authorised Person(s). <u>All records should be available to the Authorised Person. A system should be in place to indicate special observations and any changes to critical data.</u></p>
<p>Art. 240. Devem ser mantidos registros da distribuição de cada lote de um produto de forma a, por exemplo, facilitar o recolhimento do lote, se necessário.</p>	<p>4.28 Records should be maintained for the distribution of each batch of a product in order to facilitate recall of any batch, if necessary.</p>
<p>Art. 241. Devem ser mantidos registros para equipamentos principais e críticos, tais como qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou reparos, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.</p>	<p><u>4.30 Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.</u></p>
<p>Art. 242. <u>Os registros do uso</u> dos equipamentos e das áreas onde os produtos estiverem sendo processados <u>devem ser feitos em ordem cronológica</u>.</p>	<p>4.31 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, <u>as appropriate, any use of the area, equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.</u></p>
<p>Art. 243. Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes frequência, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a serem utilizados, bem como instalações e equipamentos a serem limpos.</p>	<p>4.32 <u>An inventory of documents within the Quality Management System should be maintained.</u></p>
<p><u>Art. 244. Devem estar disponíveis procedimentos para sistemas computadorizados definindo regras de segurança (usuários/senhas), manutenção de sistemas e infraestrutura informática, gerenciamento de desvios em tecnologia da informação, recuperação de dados e backup.</u></p>	
	<p>6.18 All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be</p>

performed according to methods approved by Quality Control and the results recorded.

6.19 Special attention should be given to the quality of laboratory reagents, solutions, glassware, reference standards and culture media. They should be prepared and controlled in accordance with written procedures. The level of controls should be commensurate to their use and to the available stability data.

6.20 Reference standards should be established as suitable for their intended use. Their qualification and certification, as such, should be clearly stated and documented. Whenever compendial reference standards from an officially recognised source exist, these should preferably be used as primary reference standards unless fully justified (the use of secondary standards is permitted once their traceability to primary standards has been demonstrated and is documented). These compendial materials should be used for the purpose described in the appropriate monograph unless otherwise authorised by the National Competent Authority.

6.21 Laboratory reagents, solutions, reference standards and culture media should be marked with the preparation and opening date and the signature of the person who prepared them. The expiry date of reagents and culture media should be indicated on the label, together with specific storage conditions. In addition, for volumetric solutions, the last date of standardisation and the last current factor should be indicated.

6.22 Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations (e.g. reagents, solutions and reference standards) should be indicated on the container. Instructions for use and storage should be followed. In certain cases it may be necessary to carry out an identification test and/or other testing of reagent materials upon receipt or before use.

6.23 Culture media should be prepared in accordance with the media manufacturer's requirements unless scientifically justified. The performance of all culture media should be verified prior to use.

6.24 Used microbiological media and strains should be decontaminated according to a standard procedure and disposed of in a manner to prevent the crosscontamination and retention of residues. The in-use shelf life of microbiological media should be established, documented and scientifically justified.

6.25 Animals used for testing components, materials or products, should, where appropriate, be quarantined before use. They should be maintained and controlled in a manner that assures their suitability for the intended use. They should be identified, and adequate records should be maintained, showing the history of their use.

**CAPÍTULO XVI
BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO**

PRODUCTION

Art. 245. As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão escritos, claramente

Principle. Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles

<p>definidos, <u>aprovados</u> e em conformidade com o registro aprovado, com o objetivo de obter produtos que estejam <u>dentro dos padrões de qualidade</u> exigidos.</p>	<p>of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations.</p>
<p style="text-align: center;">Seção I Geral</p>	<p style="text-align: center;">General</p>
<p>Art. 246. Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritas e, quando necessário, registrado.</p>	<p>5.1. Production should be performed and supervised by <u>competent people.</u></p> <p>5.2. All handling of materials and products, such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.</p> <p><u>5.3. All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed information.</u></p> <p><u>5.4. Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department.</u></p> <p><u>5.5. Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.</u></p> <p><u>5.6. Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.</u></p> <p><u>5.7. All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation.</u></p> <p><u>5.13. Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean).</u></p> <p><u>5.14. Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of materials and products from one area to another are connected in a correct manner</u></p>
<p>Art. 247. Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado. Parágrafo único. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada pela <u>Garantia da Qualidade</u>, com a participação do Controle de Qualidade, quando aplicável.</p>	<p>5.15. Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by a competent person, with the involvement of the Quality Control department when appropriate.</p>
<p>Art. 248. Devem ser realizadas verificações sobre rendimentos e reconciliação de quantidades para assegurar que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.</p>	<p>5.8. Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.</p>
<p>Art. 249. As operações com produtos distintos não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na</p>	<p>5.9. Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same</p>

<p>mesma sala ou área, a menos que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.</p>	<p>room unless there is no risk of mix-up or crosscontamination.</p>
<p>Art. 250. Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com granel, equipamentos e as salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificadas com a indicação do produto ou material processado, sua concentração (quando aplicável) e o número do lote. § 1º A indicação deve mencionar a etapa de produção. § 2º Quando aplicável, deve ser registrado também o nome do produto processado anteriormente.</p>	<p>5.12. At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production.</p>
<p>Art. 251. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.</p>	<p>5.16. Access to production premises should be restricted to authorised personnel.</p>
<p>Art. 252. Os produtos <u>não farmacêuticos e os não sujeitos à vigilância sanitária</u> não devem ser produzidos em áreas ou com equipamentos destinados à produção de medicamentos.</p>	<p>5.17. Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal products <u>but, where justified, could be allowed where the measures to prevent cross-contamination with medicinal products described below and in Chapter 3 can be applied. The production and/or storage of technical poisons, such as pesticides (except where these are used for manufacture of medicinal products) and herbicides, should not be allowed in areas used for the manufacture and / or storage of medicinal products.</u></p>
<p>Art. 253. Os controles em processo não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, nem riscos de contaminação cruzada ou mistura.</p>	<p>3.17 In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk to production.</p> <p>5.10. <u>At every stage of processing, materials and products should be protected from microbial and other contamination.</u></p>
<p style="text-align: center;">Seção II Prevenção de Contaminação Cruzada e Contaminação Microbiana durante a Produção</p>	<p style="text-align: center;">PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION</p>
<p>Art. 254. Quando são usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pós. Parágrafo único. Devem ser tomadas providências para o controle apropriado do ar (por exemplo, insuflamento e exaustão de ar dentro das <u>especificações previamente estabelecidas</u>).</p>	<p>5.11 When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. <u>This applies particularly to the handling of highly hazardous, including highly sensitising materials.</u></p>

Art. 255. A contaminação de uma matéria-prima ou de determinado produto por outro material ou produto deve ser evitada.

§ 1º O risco de contaminação cruzada acidental decorre da liberação descontrolada de pós, gases, vapores, aerossóis, ou organismos provenientes dos materiais e produtos em processo, de resíduos nos equipamentos, da introdução de insetos, da roupa dos operadores, de sua pele etc.

§ 2º A significância do risco varia com o tipo de contaminante e com o produto que foi contaminado.

§ 3º Dentre os contaminantes mais perigosos estão os materiais altamente sensibilizantes (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), os preparados biológicos com organismos vivos, certos hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos.

§ 4º Atenção especial também deve ser dada a produtos cuja contaminação pode ocasionar maiores danos aos usuários, como aqueles administrados por via parenteral ou aplicados em ferimentos abertos, produtos administrados em grandes doses e/ou por longos períodos de tempo.

5.18. Contamination of a starting material or of a product by another material or product should be prevented. This risk of accidental cross-contamination resulting from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other materials (starting or in-process), and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing should be assessed. The significance of this risk varies with the nature of the contaminant and that of the product being contaminated. Products in which crosscontamination is likely to be most significant are those administered by injection and those given over a long time. However, contamination of all products poses a risk to patient safety dependent on the nature and extent of contamination.

Art. 256. A ocorrência de contaminação cruzada deve ser evitada por meio de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:

I - produção em áreas exclusivas e fechadas (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos, os demais derivados beta-lactâmicos, os preparados biológicos com organismos vivos, determinados hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos);

II - produção em campanha (separação por tempo) seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado. Para os produtos elencados na alínea(a), o princípio do trabalho em campanha somente é aplicável em casos excepcionais como sinistros ou situações de emergência;

III - utilização de antecâmaras, diferenciais de pressão e insuflamento de ar e sistemas de exaustão;

IV - redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;

V - uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados;

VI - utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;

VII - utilização de “sistema fechado” de produção;

VIII - ensaios de resíduos; e

IX - utilização de rótulos em equipamentos que indiquem o estado de limpeza.

5.19. Cross-contamination should be prevented by attention to design of the premises and equipment as described in Chapter 3. This should be supported by attention to process design and implementation of any relevant technical or organizational measures, including effective and reproducible cleaning processes to control risk of cross-contamination.

5.20 A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors including: facility/equipment design and use, personnel and material flow, microbiological controls, physicochemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account. The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self-contained production area within a multiproduct facility, where justified.

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

Technical Measures

i. Dedicated manufacturing facility (premises and equipment); ii. Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas; iii. Design of manufacturing process, premises and equipment to minimize risk for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning; iv. Use of “closed systems” for processing and material/product transfer between equipment; v. Use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures; vi. Controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localised extraction; vii. Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools; viii. Use of single use disposable technologies; ix. Use of equipment designed for ease of cleaning; x. Appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area; xi. Minimising the risk of contamination

	<p>caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air; xii. Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness; xiii. For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.</p> <p><u>Organisational Measures</u></p> <p>i. Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness; ii. Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed; iii. Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk; iv. Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer; v. Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning; vi. Recording of spills, accidental events or deviations from procedures; vii. Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk; viii. Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas; ix. Use of common general wash areas on a campaign basis; x. Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.</p>
<p>Art. 257. Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adotadas para prevenir a contaminação cruzada. Parágrafo único. Essa verificação deve ser feita em conformidade com Procedimentos Operacionais Padrão.</p>	<p>5.22 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be reviewed periodically according to set procedures.</p>
<p>Art. 258. As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis à contaminação por microrganismos devem ser monitoradas periodicamente, por exemplo, monitoramento microbiológico e de material particulado, quando apropriado.</p>	
<p style="text-align: center;">Seção III Operações de Produção</p>	<p style="text-align: center;">PROCESSING OPERATIONS: INTERMEDIATE AND BULK PRODUCTS</p>
<p>Art. 259. Antes do início de qualquer operação de produção devem ser adotadas as providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, <u>rótulos</u> ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.</p>	<p>5.40 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation.</p>

	5.41 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.
	5.42 Critical processes should be validated (see "Validation" in this Chapter).
Art. 260. Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.	5.43 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.
Art. 261. Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades.	
Parágrafo único. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que sejam consertados.	
Art. 262. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados.	
Parágrafo único. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco de forma a evitar contaminação.	
Art. 263. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento e/ou recipiente pode permanecer sujo antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso.	
Parágrafo único. Os limites de tempo devem ser baseados em dados de validação.	
Art. 264. Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação.	5.52 Containers for filling should be clean before filling.
Parágrafo único. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal.	(5.53...) Attention should be given to avoid and remove any contaminants such as glass fragments and metal particles.
Art. 265. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.	5.44 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.
Art. 266. Deve ser assegurado que a tubulação ou outros equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correta.	
Art. 267. As tubulações utilizadas no transporte de água purificada ou água para injetáveis e, quando apropriado, outros tipos de tubulação, devem ser sanitizadas e mantidas de acordo com procedimentos escritos que determinem os limites de contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas em caso de contaminação.	
Art. 268. Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medições, pesagens, registros e controles devem ser submetidos à manutenção e à calibração a intervalos pré-estabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos.	
§ 1º Para assegurar um funcionamento satisfatório, os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes de serem utilizados para ensaios analíticos.	
§ 2º As datas de calibração, manutenção e futuras calibrações devem estar claramente estabelecidas e registradas, preferencialmente em uma etiqueta anexada ao instrumento ou equipamento.	
Art. 269. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.	
Seção IV	
Operações de Embalagem	Packaging Operations

Art. 270. Na programação das operações de embalagem devem existir procedimentos que minimizem a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições.	5.49 When setting up a programme for the packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. (...)
Parágrafo único. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns aos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.	(5.19...) Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.
Art. 271. Antes de iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos utilizados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente.	5.50 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, <u>if these are not required for the current operation</u>
§ 1º A liberação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação.	(5.50...) The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.
§ 2º A verificação deve ser registrada.	
Art. 272. O nome e o número de lote do produto em processo devem ser exibidos em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.	5.51 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line
Art. 273. As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem.	5.54 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labelling.
Parágrafo único. Se o disposto no <i>caput</i> não for possível, devem ser aplicados procedimentos apropriados para assegurar que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.	(5.54...) If it is not the case, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabelling can occur.
Art. 274. Deve ser verificado e registrado o correto desempenho das operações de impressão realizadas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem.	5.55 The correct performance of any printing operation (for example code numbers, expiry dates) to be done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded.
Parágrafo único. Deve ser dada maior atenção às impressões manuais, as quais devem ser conferidas em intervalos regulares.	(5.55...) Attention should be paid to printing by hand which should be re-checked at regular intervals.
Art. 275. A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adotadas operações de embalagem manual.	5.56 Special care should be taken when using cut-labels and when over-printing is carried out off-line. (...)
§ 1º Deve-se dar preferência a rótulos de alimentação por rolos a rótulos avulsos, para evitar misturas.	(5.56...) Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups.
§ 2º A verificação em linha de todos os rótulos por meios eletrônicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estejam funcionando corretamente.	5.57 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.
§ 3º Quando os rótulos são anexados manualmente, devem ser realizados controles em processo com maior frequência.	

Art. 276. As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.	5.58 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing
Art. 277. A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, pelo menos, as seguintes verificações:	5.59 On-line control of the product during packaging should include at least checking the following
I - aspecto geral das embalagens;	i. General appearance of the packages;
II - se as embalagens estão completas;	ii. Whether the packages are complete;
III - se estão sendo utilizados os produtos e os materiais de embalagem corretos;	iii. Whether the correct products and packaging materials are used;
IV - se as impressões realizadas estão corretas; e	iv. Whether any over-printing is correct;
V - o funcionamento correto dos monitores da linha de embalagem.	v. Correct functioning of line monitors.
Parágrafo único. As amostras retiradas na linha de embalagem para inspeção em linha não devem retornar ao processo de embalagem sem a devida avaliação.	Samples taken away from the packaging line should not be returned.
Art. 278. Os produtos envolvidos em ocorrências anormais durante o procedimento de embalagem somente devem ser reintroduzidos após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada.	5.60 Products which have been involved in an unusual event should only be reintroduced into the process after special inspection, investigation and approval by authorised personnel. (...)
Parágrafo único. Devem ser mantidos registros detalhados dessas operações.	(5.60...) Detailed record should be kept of this operation.
Art. 279. Qualquer discrepância, significativa ou incomum, observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e do número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes que o lote seja liberado.	5.61 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release
Art. 280. Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote não utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registrado.	5.62 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded.
Parágrafo único. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.	(5.62...) A documented procedure should be followed if un-coded printed materials are returned to stock.
CAPÍTULO XVII	
BOAS PRÁTICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE	Quality Control
Art. 281. O Controle de Qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória.	1.9 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. Principle. This chapter should be read in conjunction with all relevant sections of the GMP guide. Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released

	for sale or supply, until their quality has been judged <u>satisfactory</u> .
Parágrafo único. O Controle de Qualidade não deve resumir-se às operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.	(Principle...) Quality Control is not confined to laboratory operations, but <u>must</u> be involved in <u>all</u> decisions which <u>may</u> concern the quality of the product.
Art. 282. A independência do controle de qualidade em relação à produção é fundamental.	(Principle...) The independence of Quality Control from Production is considered fundamental <u>to the satisfactory operation of Quality Control</u> .
	General
Art. 283. Cada fabricante (detentor de uma autorização de fabricação) deve possuir um departamento de Controle de Qualidade.	6.1 Each holder of a manufacturing authorisation should have a Quality Control Department.
§ 1º O Departamento de Controle de Qualidade deve estar sob a responsabilidade de uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição.	(6.1...) This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, <u>who has one or several control laboratories at his disposal</u> .
§ 2º Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades de controle de qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade.	(6.1...) Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.
§ 3º As exigências básicas para o controle de qualidade são as seguintes:	(1.9...) The basic requirements of Quality Control are that:
I - instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem, inspeção e análise de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para o monitoramento ambiental;	(i) Adequate facilities, trained personnel and approved procedures <u>are</u> available for sampling and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;
II - amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser coletadas por meio de procedimentos aprovados e por pessoal qualificado pelo Controle de Qualidade;	(ii) Samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products <u>are</u> taken by approved personnel and methods;
III - devem ser realizadas qualificações e validações <u>necessárias relacionadas ao controle de qualidade</u> ;	(iii) Test methods are validated;
IV - devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;	(iv) Records <u>are</u> made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures <u>were</u> actually carried out. Any deviations <u>are</u> fully recorded and investigated
V - os produtos terminados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registro; os componentes devem ter a pureza exigida, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;	(v) The finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the Marketing Authorisation <u>or Clinical Trial Authorisation</u> , <u>are</u> of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly labelled;
VI - devem ser registrados os resultados das análises realizadas nos materiais e produtos intermediários, a granel e terminados;	(vi) Records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished <u>products is formally assessed</u> against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;
VII - nenhum lote de produto deve ser aprovado antes da avaliação da conformidade com as especificações constantes no registro por pessoa(s) designada(s); e	(vii) No batch of product is released for sale or supply prior to certification by an Authorised Person that it is in

	accordance with the requirements of the relevant authorisations;
VIII - devem ser retidas amostras suficientes de matérias-primas e produtos para permitir uma análise futura; o produto retido deve ser mantido em sua embalagem final, a menos que a embalagem seja excepcionalmente grande.	(viii) Sufficient <u>reference</u> samples of starting materials and products <u>are retained in accordance with Annex 19</u> to permit future examination of the product if necessary and that the sample is retained in the final pack.
Art. 284. O controle de qualidade tem como outras atribuições estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos reagentes, padrões e outros materiais de sua utilização, garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar do monitoramento ambiental.	<u>6.2 The principal duties of the head of Quality Control are summarised in Chapter 2. The Quality Control Department as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, oversee the control of the reference and/or retention samples of materials and products when applicable, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc.</u>
Parágrafo único. Todas essas operações devem ser realizadas em conformidade com procedimentos escritos e, quando necessário, registradas.	(6.2...) All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.
	6.3 Finished product assessment should embrace all relevant factors, including production conditions, results of in-process testing, a review of manufacturing (including packaging) documentation, compliance with Finished Product Specification and examination of the final finished pack.
Art. 285. O pessoal do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação.	6.4 Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.
	Good Quality Control Laboratory Practice
Seção I	<u>6.5 Control laboratory premises and equipment should meet the general and specific requirements for Quality Control areas given in Chapter 3. Laboratory equipment should not be routinely moved between high risk areas to avoid accidental crosscontamination. In particular, the microbiological laboratory should be arranged so as to minimize risk of cross-contamination.</u> <u>6.6 The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to the tasks imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories, in conformity with the principles detailed in Chapter 7, Outsourced Activities, can be accepted for particular reasons, but this should be stated in the Quality Control records.</u>
	<u>Documentation</u> <u>6.7 Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department:</u> <u>(i) Specifications;</u> <u>(ii) Procedures describing sampling, testing, records (including test worksheets and/or laboratory notebooks), recording and verifying;</u>

	<p>(iii) Procedures for and records of the calibration/qualification of instruments and maintenance of equipment;</p> <p>(iv) A procedure for the investigation of Out of Specification and Out of Trend results;</p> <p>(v) Testing reports and/or certificates of analysis;</p> <p>(vi) Data from environmental (air, water and other utilities) monitoring, where required;</p> <p>(vii) Validation records of test methods, where applicable.</p> <p>6.8 Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained following the principles given in Chapter 4 on retention of batch documentation.</p> <p>6.9 Some kinds of data (e.g. tests results, yields, environmental controls) should be recorded in a manner permitting trend evaluation. Any Out of Trend or Out of Specification data should be addressed and subject to investigation.</p> <p>6.10 In addition to the information which is part of the batch documentation, other raw data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available.</p>
Controle de Matérias-Primas e Produtos Intermediários, a Granel e Terminados	
Art. 286. Todos os ensaios devem seguir procedimentos escritos e aprovados.	
Parágrafo único. Os resultados devem ser verificados pelo responsável antes que os materiais ou produtos sejam liberados ou reprovados.	
Art. 287. As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.	
Art. 288. A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado.	
Parágrafo único. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.	
Art. 289. Durante a amostragem deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado.	
§ 1º Todos os equipamentos utilizados na amostragem e que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos.	
§ 2º Alguns materiais particularmente perigosos ou potentes requerem precauções especiais.	

Art. 290. Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos e, se necessário, esterilizados e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.	
Art. 291. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:	
I - o nome do material amostrado;	
II - o número do lote;	
III - o número do recipiente do qual a amostra foi retirada;	
IV - o número da amostra;	
V - a assinatura da pessoa responsável pela coleta; e	
VI - a data da amostragem.	
Art. 292. Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado.	
Parágrafo único. As investigações devem ser concluídas, as medidas corretivas e preventivas adotadas e os registros mantidos.	
Seção II	
Ensaio Necessários	
Matérias-Primas e Materiais de Embalagem	
Art. 293. Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo Controle de Qualidade deve garantir que esses foram testados quanto à conformidade com as especificações.	
Art. 294. Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de todos os recipientes de matéria-prima.	

<p>Art. 295. É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado.</p> <p>§ 1º A qualificação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:</p> <p>I - a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;</p> <p>II - o sistema de garantia da qualidade do fabricante da matéria-prima;</p> <p>III - as condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e</p> <p>IV - a natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.</p> <p>§ 2º Com tal qualificação, é possível a isenção do teste de identificação em amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima nos seguintes casos:</p> <p>I - matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora; ou</p> <p>II - matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante.</p> <p>§ 3º A isenção prevista no parágrafo anterior não se aplica para os seguintes casos:</p> <p>I - matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores e distribuidores, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento;</p> <p>II - matérias-primas fracionadas; e</p> <p>III - matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.</p>	
<p>Art. 296. Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado antes do uso.</p>	
<p>Art. 297. Em substituição à realização de testes de controle de qualidade, o fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida por meio de avaliação periódica dos resultados apresentados e de auditorias às suas instalações, o que não exclui a necessidade da realização do teste de identificação.</p>	
<p>§ 1º Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e ter sua autenticidade assegurada.</p>	
<p>§ 2º Os certificados devem conter as seguintes informações:</p>	
<p>I - identificação do fornecedor, assinatura do funcionário responsável;</p>	
<p>II - nome e número de lote do material testado;</p>	

III - descrição das especificações e dos métodos utilizados; e	
IV - descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.	
Seção III	
Controle em Processo	
Art. 298. Devem ser mantidos registros de controle em processo, os quais devem fazer parte da documentação do lote.	
Seção IV	
Produtos Terminados	
Art. 299. Para a liberação dos lotes deve ser assegurada a conformidade com as especificações estabelecidas mediante ensaios laboratoriais.	
Art. 300. Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas devem ser reprovados.	
Seção V	
Amostras de Referência	
Art. 301. As amostras retidas de cada lote de produto terminado devem ser mantidas por, pelo menos, 12 (doze) meses após o vencimento, exceto para Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV), que devem ser conservadas por, no mínimo, 30 (trinta) dias após o vencimento.	
§ 1º Os produtos terminados devem ser mantidos em suas embalagens finais e armazenados sob as condições recomendadas.	
§ 2º Se o produto for embalado em embalagens grandes, excepcionalmente as amostras podem ser guardadas em recipientes menores com as mesmas características e armazenadas sob as condições recomendadas.	
§ 3º As amostras de substâncias ativas devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o vencimento dos prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem.	
§ 4º Amostras de outras matérias-primas (excipientes), exceto solventes, gases e água, devem ser retidas pelo período mínimo de dois anos após seu respectivo prazo de validade, se assim permitirem os respectivos estudos de estabilidade efetuados pelo fabricante da matéria-prima.	

§ 5° As quantidades de amostras de materiais e produtos retidos devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas, pelo menos, duas análises completas.

Seção VI

Estudos de Estabilidade

On-going stability programme

6.26 After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.

6.27 The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.

6.28 This mainly applies to the medicinal product in the package in which it is sold, but consideration should also be given to the inclusion in the programme of bulk product. For example, when the bulk product is stored for a long period before being packaged and/or shipped from a manufacturing site to a packaging site, the impact on the stability of the packaged product should be evaluated and studied under ambient conditions. In addition, consideration should be given to intermediates that are stored and used over prolonged periods. Stability studies on reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. However, when relevant, the stability of reconstituted product can also be monitored.

6.29 The ongoing stability programme should be described in a written protocol following the general rules of Chapter 4 and results formalised as a report. The equipment used for the ongoing stability programme (stability chambers among others) should be qualified and maintained following the general rules of Chapter 3 and Annex 15.

6.30 The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters:

(i) Number of batch(es) per strength and different batch sizes, if applicable;

(ii) Relevant physical, chemical, microbiological and biological test methods;

(iii) Acceptance criteria;

(iv) Reference to test methods;

(v) Description of the container closure system(s);

(vi) Testing intervals (time points);

(vii) Description of the conditions of storage (standardised ICH/VICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used);

(viii) Other applicable parameters specific to the medicinal product.

6.31 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long term stability study as submitted in the Marketing Authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH/VICH recommendations).

6.32 The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient amount of data to allow for trend analysis. Unless otherwise justified, at least one batch per year of product manufactured in every strength and every primary packaging type, if relevant, should be included in the stability programme (unless none are produced during that year). For products where on-going stability monitoring would normally require testing using animals and no appropriate alternative, validated techniques are available, the frequency of testing may take account of a risk-benefit approach. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if scientifically justified in the protocol.

6.33 In certain situations, additional batches should be included in the on-going stability programme. For example, an on-going stability study should be conducted after any significant change or significant deviation to the process or package. Any reworking, reprocessing or recovery operation should also be considered for inclusion.

6.34 Results of on-going stability studies should be made available to key personnel and, in particular, to the Authorised Person(s). Where on-going stability studies are carried out at a site other than the site of manufacture of the bulk or finished product, there should be a written agreement between the parties concerned. Results of on-going stability studies should be available at the site of manufacture for review by the competent authority.

6.35 Out of specification or significant atypical trends should be investigated. Any confirmed out of specification result, or significant negative trend, affecting product batches released on the market should be reported to the relevant competent authorities. The possible impact on batches on the market should be considered in accordance with Chapter 8 of the GMP Guide and in consultation with the relevant competent authorities.

6.36 A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained. This summary should be subjected to periodic review.

Art. 302. O Controle de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.

<p>Art. 303. Devem ser estabelecidas datas e especificações de validade com base nos testes de estabilidade relativos a condições de armazenamento.</p>	
<p>Art. 304. Deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo os seguintes elementos:</p>	
<p>I - descrição completa do produto envolvido no estudo;</p>	
<p>II - todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (quando aplicável), bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;</p>	
<p>III - previsão quanto à inclusão de um número suficiente de lotes;</p>	
<p>IV - cronograma de ensaio para cada produto;</p>	
<p>V - instruções sobre condições especiais de armazenamento;</p>	
<p>VI - instruções quanto à retenção adequada de amostras; e</p>	
<p>VII - um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.</p>	
<p>Art. 305. A estabilidade de um produto deve ser determinada antes da comercialização e deve ser repetida após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem e outras que possam influir na estabilidade do produto.</p>	
	<p>Technical transfer of testing methods</p>
	<p><u>6.37 Prior to transferring a test method, the transferring site should verify that the test method(s) comply with those as described in the Marketing Authorisation or the relevant technical dossier. The original validation of the test method(s) should be reviewed to ensure compliance with current ICH/VICH requirements. A gap analysis should be performed and documented to identify any supplementary validation that should be performed, prior to commencing the technical transfer process.</u></p> <p><u>6.38 The transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed protocol.</u></p> <p><u>6.39 The transfer protocol should include, but not be limited to, the following parameters:</u></p> <p><u>(i) Identification of the testing to be performed and the relevant test method(s) undergoing transfer;</u></p> <p><u>(ii) Identification of the additional training requirements;</u></p> <p><u>(iii) Identification of standards and samples to be tested;</u></p> <p><u>(iv) Identification of any special transport and storage conditions of test items;</u></p> <p><u>(v) The acceptance criteria which should be based upon the current validation study of the methodology and with respect to ICH/VICH requirements.</u></p> <p><u>6.40 Deviations from the protocol should be investigated prior to closure of the technical transfer process. The technical transfer report should document the comparative outcome of the process and should identify</u></p>

	<p>areas requiring further test method revalidation, if applicable.</p> <p>6.41 Where appropriate, specific requirements described in other guidelines should be addressed for the transfer of particular testing methods (e.g. Near Infrared Spectroscopy).</p>
	<p>Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products PE – 009-14</p>
<p>TÍTULO III</p>	
<p>PRODUTOS ESTÉREIS</p>	
<p>Art. 306. As diretrizes aqui apresentadas não substituem nenhuma seção anterior, mas reforçam pontos específicos sobre a fabricação de preparados estéreis, a fim de minimizar os riscos de contaminação por substâncias pirogênicas, partículas viáveis ou não viáveis.</p>	
	<p><u>Principle. The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimise risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important, and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.</u></p> <p><u>Note: This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces, etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards.</u></p>
<p>CAPÍTULO I</p>	
<p>CONSIDERAÇÕES GERAIS</p>	<p>General</p>
<p>Art. 307. A produção de preparações estéreis deve ser realizada em áreas limpas, cuja entrada de pessoal e de materiais deve ser feita através de antecâmaras.</p>	<p>1. The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials.</p>
<p>Parágrafo único. As áreas devem ser mantidas dentro de padrões de limpeza apropriados e, devem conter sistemas de ventilação que utilizem filtros de eficiência comprovada.</p>	<p>(1...) Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.</p>
<p>Art. 308. As diversas operações envolvidas no preparo dos materiais (por ex.: recipientes e tampas), no preparo do produto, no envase e na esterilização devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa.</p>	<p>2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area.</p>
	<p><u>The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.</u></p> <p><u>For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.</u></p> <p><u>Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station.</u></p> <p><u>Laminar air flow systems should provide a</u></p>

	<p>homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated.</p> <p>A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.</p> <p>Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.</p> <p>Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products</p>
Art. 309. As operações de fabricação são divididas em duas categorias: a primeira, onde os produtos são esterilizados terminalmente e a segunda, onde parte ou todas as etapas do processo são conduzidas assepticamente.	(2...) Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilised, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.
CAPÍTULO II	
CONTROLE DE QUALIDADE	QUALITY CONTROL
Art. 310. As amostras coletadas para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote e/ou sub-lote, devendo ser dada atenção especial às partes do lote que representem maior risco de contaminação, como por exemplo:	127. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, e.g.:
I - produtos que tenham passado por processo de envase asséptico - as amostras devem incluir os recipientes do início e do fim do lote, e ainda após qualquer interrupção significativa do trabalho; e	a) for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention;
II - produtos que tenham sido esterilizados por calor em sua embalagem final - as amostras devem incluir recipientes das zonas potencialmente mais frias de cada carga.	b) for products which have been heat sterilised in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.
Art. 311. O teste de esterilidade realizado no produto final deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle utilizadas para assegurar a esterilidade do produto.	125. The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.
Art. 312. A esterilidade dos produtos terminados é assegurada por validação do ciclo de esterilização, no caso de produtos esterilizados terminalmente e por meio de simulação com meios de cultura para produtos fabricados assepticamente.	
§ 1º A documentação do lote e os registros de monitoramento ambiental devem ser examinados em conjunto com os resultados dos testes de esterilidade.	
§ 2º O procedimento do teste de esterilidade deve ser validado para cada produto.	
§ 3º Os métodos farmacopéicos devem ser utilizados para a validação e desempenho do teste de esterilidade.	126. In those cases where parametric release has been authorised, special attention should be paid to the validation and the monitoring of the entire manufacturing process.
Art. 313. Para produtos injetáveis, a água para injetáveis, os produtos intermediários e os produtos terminados devem ser monitorados para endotoxinas, utilizando um	

método farmacopéico que tenha sido validado para cada produto.	
§ 1º Para soluções parenterais de grande volume, tal monitoramento de água ou intermediários também deve ser feito, além dos testes requeridos pela monografia aprovada do produto terminado.	
§ 2º Quando uma amostra é reprovada em um teste, a causa da reprovação deve ser investigada e ações corretivas adotadas, quando necessário.	
Art. 314. Os lotes que não foram aprovados no teste inicial de esterilidade não podem ser aprovados com base em um segundo teste, salvo se for realizada uma investigação e o resultado demonstrar claramente que o teste inicial não era válido.	
Parágrafo único. A investigação deve contemplar, entre outros aspectos, o tipo de microrganismo encontrado, os registros sobre as condições ambientais e sobre o processamento dos lotes, bem como os registros e procedimentos laboratoriais utilizados no teste inicial.	
CAPÍTULO III SANITIZAÇÃO	
Art. 315. A sanitização das áreas limpas é um aspecto particularmente importante na fabricação de produtos estéreis.	61. The sanitation of clean areas is particularly important.
§ 1º Essas áreas devem ser limpas e sanitizadas freqüentemente, de acordo com um programa específico aprovado pela Garantia da Qualidade.	(61...) They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme.
§ 2º As áreas devem ser monitoradas regularmente para a detecção do surgimento de microorganismos resistentes.	(61...) Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains.
§ 3º Tendo em vista a limitada eficácia da radiação ultravioleta, esta não deve ser utilizada como substituta nas operações de desinfecção química.	Where disinfectants are used, more than one type should be employed.
Art. 316. Os desinfetantes e os detergentes devem ser monitorados para detectar possível contaminação microbiana; sua eficácia deve ser comprovada; as diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e não devem ser guardadas por longos períodos de tempo, a menos que sejam esterilizadas.	62. Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilised.
§ 1º Os recipientes parcialmente esvaziados não devem ser completados.	
§ 2º Os desinfetantes e detergentes utilizados nas áreas grau A e B devem ser esterilizados antes do uso ou ter sua esterilidade comprovada.	(62...) Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterile prior to use.

Art. 317. Deve ser realizado um controle microbiológico das diferentes classes das áreas limpas durante a operação.	
§ 1º Quando forem realizadas operações assépticas, o monitoramento deve ser freqüente e os métodos, tais como placas de sedimentação, amostragem volumétrica de ar e de superfícies (ex. <i>swab</i> e placas de contato) devem ser utilizados.	
§ 2º As áreas não devem ser contaminadas pelos métodos de amostragem utilizados.	
§ 3º Os resultados de monitoramento devem ser revisados para fins de liberação do produto terminado.	
§ 4º Superfícies e pessoal devem ser monitorados após a realização de operações críticas.	
Art. 318. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para a detecção de contaminação microbiológica, e para o monitoramento de tendência da qualidade do ar nas instalações.	
Parágrafo único. Os limites expressos em unidades formadoras de colônia (UFC) para o monitoramento microbiológico das áreas limpas em operação encontram-se descritos na Tabela 1 disposta no ANEXO.	
	63. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.
CAPÍTULO IV	
FABRICAÇÃO DE PREPARAÇÕES ESTÉREIS	
Art. 319. As áreas limpas para a fabricação de produtos estéreis são classificadas de acordo com as suas condições ambientais.	3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment.
§ 1º Cada etapa de fabricação requer uma condição ambiental apropriada “em operação”, para minimizar o risco de contaminação microbiológica e por partículas do produto ou dos materiais utilizados.	(...)Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.
§ 2º Para alcançar as condições “em operação”, as áreas devem ser desenhadas para atingir certos níveis especificados de pureza do ar na condição “em repouso”. A condição “em repouso” é definida como aquela onde a instalação está finalizada, os equipamentos de produção instalados e em funcionamento, mas não existem pessoas presentes. A condição “em operação” é definida como aquela em que a área está em funcionamento para uma operação definida e com um número especificado de pessoas presentes.	(3...) In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state. The “at rest” state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

§ 3º As áreas limpas utilizadas na fabricação de produtos estéreis são classificadas em quatro diferentes graus, sendo eles:	
I - grau A: zona de alto risco operacional, por exemplo, envase e conexões assépticas. Normalmente estas operações devem ser realizadas sob fluxo unidirecional. Os sistemas de fluxo unidirecional devem fornecer uma velocidade de ar homogênea de aproximadamente 0.45m/s ± 20% na posição de trabalho;	
II - grau B: em áreas circundantes às de grau A para preparações e envase assépticos; e	
III - grau C e D: áreas limpas onde são realizadas etapas menos críticas na fabricação de produtos estéreis.	
§ 4º A classificação do ar para os quatro graus é dada na Tabela 2 disposta no ANEXO.	
§ 5º Para alcançar os graus B, C e D, o número de trocas de ar deve ser apropriado ao tamanho da sala, aos equipamentos nela existentes e ao número de pessoas que nela trabalham.	
§ 6º O número de trocas totais do ar da área deve ser no mínimo de 20 trocas/hora em uma sala com padrão de fluxo de ar adequado e com filtros de alta eficiência de retenção de partículas apropriados (filtros HEPA – <i>high efficiency particule air</i>).	
§ 7º Os diferentes sistemas de classificação de partículas para áreas limpas estão apresentados na Tabela 3 disposta no ANEXO.	<p>5. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1m³ should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles ≥5.0 µm. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. For Grade C (at rest & in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.</p> <p>6. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes <u>because of the relatively higher rate of precipitation of particles ≥5.0µm in remote sampling systems with long lengths of tubing.</u> Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.</p> <p>7. “In operation” classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.</p>
Art. 320. A condição “em repouso” descrita na Tabela 2 deve ser alcançada após a conclusão das operações, na	

ausência de pessoal e após um curto período de recuperação.	
§ 1º A condição “em operação” para o grau A deve ser mantida nos arredores imediatos do produto sempre que ele estiver exposto ao ambiente.	
§ 2º Pode haver dificuldade na demonstração de conformidade à classificação de ar no ponto de envase, durante esta operação, devido à formação de partículas/gotículas provenientes do próprio produto.	
Art. 321. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para o monitoramento microbiológico e de partículas.	
Parágrafo único. Caso os limites sejam excedidos, ações corretivas devem ser tomadas, de acordo com o descrito nos procedimentos operacionais.	
Art. 322. Os graus de cada área de produção são especificados nos itens a seguir e devem ser selecionados pelo fabricante com base na natureza do processo e nas validações correspondentes.	
	<p align="center">CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE MONITORING</p>
	<p><u>8. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.</u></p> <p><u>9. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards. In such cases monitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed. The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.</u></p> <p><u>10. It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system should be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that changes in levels of contamination and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.</u></p>

11. Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or a combination of the two. The system selected must be appropriate for the particle size considered. Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing must be considered in the context of particle losses in the tubing. The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals.

12. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean air devices.

13. In Grade A and B zones, the monitoring of the ≥ 5.0 μm particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of ≥ 5.0 μm particle counts may be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the HVAC system, filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.

14. The particle limits given in the table for the "at rest" state should be achieved after a short "clean up" period of 15-20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.

15. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended "clean up period" should be attained.

16. Other characteristics such as temperature and relative humidity depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.

17. Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below (see also paragraphs 28 to 35):

Grade	Examples of operations for terminally sterilised products (see para. 28-30)
A	Filling of products, when unusually at risk
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling

Grade	Examples of operations for aseptic preparations (see para. 31-35)
A	Aseptic preparation and filling
C	Preparation of solutions to be filtered
D	Handling of components after washing

18. Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from

monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations.

Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitisation.

19. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:

Grade	Recommended limits for microbial contamination ⁽¹⁾			
	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours ⁽²⁾	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes: ⁽¹⁾ These are average values.

⁽²⁾ Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

20. Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

Seção I

Produtos Esterilizados Terminalmente

TERMINALLY STERILISED PRODUCTS

Art. 323. Os materiais e a maioria dos produtos devem ser preparados em um ambiente no mínimo grau D para serem alcançadas baixas contagens microbianas e de partículas, adequadas para filtração e esterilização.

28. Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation.

Parágrafo único. Quando o produto está sujeito a um alto risco de contaminação microbiana (ex. por ser altamente suscetível a crescimento microbiano, necessita ser mantido por um longo período de tempo antes da esterilização, ou não é processado em recipientes fechados), a preparação deve ser feita em ambiente grau C.

(28...) Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.

Art. 324. O envase dos produtos esterilizados terminalmente deve ser feito em um ambiente, no mínimo, grau C.

29. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.

Parágrafo único. Quando o produto está sujeito a um risco de contaminação pelo ambiente (ex. processo de envase lento, recipientes com uma grande abertura ou exposição destes por mais de alguns segundos antes do fechamento), o envase deve ser realizado em ambiente grau A, circundado por uma área, no mínimo, grau C.

30. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background.

Art. 325. O preparo de outros produtos estéreis, isto é, pomadas, cremes, suspensões e emulsões, assim como os enchimentos dos respectivos recipientes devem ser conduzidos, em geral, em ambiente de grau C, antes da esterilização final.

(30...) Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.

Seção II

Preparação Asséptica

ASEPTIC PREPARATION

Art. 326. Os materiais devem ser manuseados em um ambiente no mínimo grau D após a lavagem.	31. Components after washing should be handled in at least a grade D environment.
Art. 327 O manuseio de matérias-primas estéreis e materiais, a não ser que sujeitos a esterilização ou filtração esterilizante, deve ser realizado em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B.	(31...) Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.
Art. 328. A preparação de soluções que são esterilizadas por filtração durante o processo deve ser realizada em uma área no mínimo grau C.	32. Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment;
Parágrafo único. Se as soluções não forem esterilizadas por filtração, a preparação dos materiais e produtos deve ser feita em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B.	(32...) if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background.
Art. 329. O manuseio e envase de produtos preparados assepticamente, assim como o manuseio de equipamentos previamente esterilizados deve ser feito em um ambiente grau A, circundado por um ambiente grau B.	33. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.
Art. 330. A transferência de recipientes parcialmente fechados, tais como os utilizados em liofilização, deve ser realizada em ambiente grau A circundado por ambiente grau B antes de completamente fechados, ou a transferência deve ocorrer em bandejas fechadas, em um ambiente grau B.	34. Prior to the completion of stoppering, transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, should be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment.
Art. 331. A preparação e envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deve ser feita em ambiente grau A, circundado por ambiente grau B, quando o produto é exposto e não é posteriormente filtrado.	35. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.
Seção III	
Produção	PROCESSING
Art. 332. Devem ser tomadas precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todas as etapas de produção, incluindo as etapas anteriores à esterilização.	64. Precautions to minimise contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilisation.
Art. 333. Preparações contendo microorganismos vivos não podem ser produzidas ou envasadas nas áreas utilizadas para a produção de outros medicamentos.	65. Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the processing of other medicinal products; (...)
Parágrafo único. Vacinas feitas com microrganismos inativados ou com extratos bacterianos podem ser envasadas, após sua inativação, nas mesmas instalações de outros medicamentos, desde que os procedimentos de inativação e limpeza sejam validados.	(65...) however, vaccines of dead organisms or of bacterial extracts may be filled, after inactivation, in the same premises as other sterile medicinal products.
Art. 334. A validação dos processos assépticos deve incluir a simulação desses, utilizando meios de cultura.	66. Validation of aseptic processing should include a process simulation test using a nutrient medium (media fill).

<p>§ 1º A forma do meio de cultura utilizado deve geralmente ser equivalente à forma farmacêutica do produto.</p>	<p>(66...) Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilisation of the nutrient medium.</p>
<p>§ 2º O processo de simulação deve imitar da forma mais fiel possível as operações de rotina, incluindo todas as etapas críticas subsequentes.</p>	<p>67. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process <u>and include all the critical subsequent manufacturing steps.</u></p>
<p>§ 3º As condições de pior caso devem ser consideradas na simulação.</p>	<p>(67...) <u>It should also take into account various interventions known to occur during normal production</u> as well as worst-case situations.</p>
<p>§ 4º A simulação deve ser repetida em intervalos regulares e sempre que houver alteração significativa nos equipamentos e processos.</p>	<p>68. Process simulation tests should be performed <u>as initial validation with three consecutive satisfactory simulation tests per shift</u> and repeated at defined intervals and after any significant modification to the HVAC-system, <u>equipment, process and number of shifts. Normally process simulation tests should be repeated twice a year per shift and process.</u></p>
<p>§ 5º O número de recipientes utilizados em uma simulação com meio de cultura deve ser suficiente para assegurar a confiabilidade da avaliação.</p>	<p>69. The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation.</p>
<p>§ 6º Para pequenos lotes, o número de recipientes utilizados na simulação deve ser no mínimo igual ao tamanho do lote do produto.</p>	<p>(69...) <u>For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected.</u> • <u>When filling 5,000 to 10,000 units:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) <u>One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill;</u> b) <u>Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.</u> • <u>When filling more than 10,000 units:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) <u>One (1) contaminated unit should result in an investigation;</u> b) <u>Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation (For further details on the validation of aseptic processing, please refer to the PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007).)</u>
<p>Art. 335. Deve ser tomado cuidado para que os processos de validação não influam negativamente nos processos de produção.</p>	<p>70. <u>For any run size, intermittent incidents of microbial contamination may be indicative of low-level contamination that should be investigated. Investigation of gross failures should include the potential impact on the sterility assurance of batches manufactured since the last successful media fill.</u></p>
<p>Art. 336. As fontes de provisão de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente quanto à presença de contaminantes químicos e biológicos e, quando for o caso, deve também ser feito o controle para endotoxinas, a fim</p>	<p>71. Care should be taken that any validation does not compromise the processes.</p>
<p>Art. 336. As fontes de provisão de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente quanto à presença de contaminantes químicos e biológicos e, quando for o caso, deve também ser feito o controle para endotoxinas, a fim</p>	<p>72. Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins.</p>

de que a água atenda às especificações apropriadas para seu uso.	
Parágrafo único. Devem ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e das medidas adotadas em caso de desvio.	(72...) Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.
Art. 337. As atividades desenvolvidas nas áreas limpas devem ser as mínimas possíveis, especialmente quando estiverem sendo realizadas operações assépticas.	73. Activities in clean areas and especially when aseptic operations are in progress should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical, to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity.
§ 1º O movimento das pessoas deve ser metódico e controlado, com a finalidade de evitar um desprendimento excessivo de partículas e de microrganismos.	
§ 2º A temperatura e a umidade do ambiente não devem ser desconfortavelmente altas devido à natureza dos uniformes utilizados.	(73...) The ambient temperature and humidity should not be uncomfortably high because of the nature of the garments worn.
Art. 338. A presença de recipientes e materiais que gerem partículas nas áreas limpas deve ser reduzida ao mínimo e evitada completamente quando estiver sendo realizado um processo asséptico.	75. Containers and materials liable to generate fibres should be minimised in clean areas.
	76. Where appropriate, measures should be taken to minimise the particulate contamination of the end product.
Art. 339. Após o processo final de limpeza ou de esterilização, o manuseio de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos deve ser efetuado de tal modo que esses não sejam contaminados novamente.	77. Components, <u>containers</u> and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not recontaminated.
Parágrafo único. Cada etapa do processamento dos componentes, recipientes de produto a granel e equipamentos deve ser identificada adequadamente.	
Art. 340. O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos, bem como, o intervalo entre a esterilização e o uso, deve ser o menor possível e estar submetido a um limite de tempo apropriado às condições de armazenamento validadas.	78. The interval between the washing and drying and the sterilisation of components, containers and equipment as well as between their sterilisation and use should be <u>minimised</u> and subject to a time-limit appropriate to the storage conditions.
Art. 341. O tempo entre o início do preparo de uma determinada solução e sua esterilização deve ser o menor possível.	79. The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a <u>micro-organism-retaining</u> filter should be minimised.
Parágrafo único. Deve ser estabelecido um tempo máximo permitido para cada produto, que leve em consideração sua composição e o método de armazenamento recomendado.	(79...) There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.
Art. 342. Todo gás que entre em contato direto com produto, como os destinados a auxiliar no processo de filtração ou envase de soluções, deve ser submetido à filtração esterilizante.	

Parágrafo único. A integridade dos filtros críticos de gases e de ar deve ser confirmada após o uso.	
Art. 343. A biocarga dos produtos deve ser monitorada antes da esterilização.	80. The bioburden should be monitored before sterilisation.
Parágrafo único. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método utilizado e com o risco de contaminação por substâncias pirogênicas.	(80...) There should be working limits on contamination immediately before sterilisation, which are related to the efficiency of the method to be used. <u>Bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilised products. Where overkill sterilisation parameters are set for terminally sterilised products, bioburden might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bioburden assay should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate the level of endotoxins should be monitored.</u>
Art. 344. Todas as soluções, especialmente as soluções parenterais de grande volume devem ser submetidas à filtração para redução de biocarga, se possível imediatamente antes do seu processo de enchimento.	(80...) All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.
Art. 345. Quando soluções aquosas forem colocadas em recipientes selados, os orifícios compensadores de pressão devem estar protegidos, por exemplo, com filtros hidrofóbicos que impeçam a passagem de microrganismos.	
Art. 346. Os componentes, recipientes de produtos a granel, equipamentos e/ou quaisquer outros artigos necessários na área limpa onde estiverem sendo desenvolvidas atividades assépticas devem ser esterilizados e, sempre que possível, transferidos para as áreas limpas através de esterilizadores de dupla porta embutidos na parede.	81. Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilised and passed into the area through double-ended sterilisers sealed into the wall,
Parágrafo único. Outros procedimentos utilizados com o fim de não introdução de contaminantes na área limpa podem ser aceitos em algumas circunstâncias (por exemplo, invólucro triplo).	(81...) or by a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination. <u>Non-combustible gases should be passed through micro-organism retentive filters.</u>
Art. 347. Qualquer procedimento novo de fabricação deve ser validado para comprovação de sua eficácia.	82. The efficacy of any new procedure should be validated,
Parágrafo único. A validação deve ser repetida a intervalos regulares ou quando forem feitas modificações significativas no processo ou nos equipamentos.	(82...) and the validation verified at <u>scheduled intervals based on performance history</u> or when any significant change is made in the process or equipment.
CAPÍTULO V	
ESTERILIZAÇÃO	STERILISATION
Art. 348. Quando possível, os produtos devem preferencialmente ser esterilizados por calor em seu recipiente final.	

Parágrafo único. Quando a utilização do método de esterilização por calor não for possível devido à instabilidade da formulação, um método alternativo deve ser utilizado precedido de filtração e/ou processo asséptico.	
Art. 349. A esterilização pode ser feita mediante a aplicação de calor seco ou úmido, por irradiação com radiação ionizante, por outros agentes esterilizantes gasosos ou por filtração esterilizante com subsequente enchimento asséptico dos recipientes finais estéreis.	
Parágrafo único. Cada método tem suas aplicações e limitações particulares. Quando for possível e praticável, a escolha do método deve ser a esterilização por calor.	
Art. 350. A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima e sua biocarga deve ser monitorada quando a necessidade para tal tenha sido indicada.	74. Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring.
Art. 351. Todos os processos de esterilização devem ser validados, considerando as diferentes cargas.	83. All sterilisation processes should be validated.
§ 1º O processo de esterilização deve corresponder ao declarado no relatório técnico do Registro do Produto.	(83...) In any case, the sterilisation process must be in accordance with the marketing and manufacturing authorisations.
§ 2º Deve ser dada atenção especial quando forem utilizados métodos de esterilização que não estejam de acordo com aqueles descritos nas farmacopéias ou outros compêndios oficiais, bem como quando forem utilizados para a esterilização de produtos que não sejam soluções aquosas ou oleosas simples.	(83...) Particular attention should be given when the adopted sterilisation method is not described in the current edition of the <u>European (or other relevant) Pharmacopoeia</u> or when it is used for a product which is not a simple aqueous or oily solution. <u>Where possible, heat sterilisation is the method of choice.</u>
Art. 352. Antes da adoção de qualquer processo de esterilização, a sua eficácia e sua adequabilidade devem ser comprovadas por meio de testes físicos (inclusive testes de distribuição e penetração de calor) e pelo uso de indicadores biológicos, no sentido de que sejam atingidas as condições de esterilização desejadas em todos os pontos de cada tipo de carga a ser processada.	84. Before any sterilisation process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate.
§ 1º O processo deve ser submetido à revalidação periódica, pelo menos anualmente, e sempre que tiverem sido realizadas mudanças significativas na carga a ser esterilizada ou no equipamento.	(84...) The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment.
§ 2º Os resultados devem ser registrados.	(84...) Records should be kept of the results.
Art. 353. Para uma esterilização efetiva, todo o material deve ser submetido ao tratamento requerido e o processo deve ser planejado de forma a assegurar a efetiva esterilização.	85. For effective sterilisation the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.

Art. 354. Os indicadores biológicos devem ser considerados apenas como um método adicional de monitoramento dos processos de esterilização. Eles devem ser estocados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante e sua qualidade verificada por controles positivos. Se forem utilizados, devem ser tomadas precauções rigorosas para evitar a contaminação microbiana a partir deles.	87. Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilisation. They should be stored and used according to the manufacturer's instructions, and their quality checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.
Art. 355. Devem ser estabelecidos meios claros para diferenciação dos produtos e materiais que tenham sido esterilizados daqueles que não o foram.	88. There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilised from those which have.
§ 1º Cada recipiente, bandeja ou outro tipo de transportador de produtos ou de materiais deve ser visivelmente identificado com o nome do material ou do produto, seu número de lote e a indicação se foi ou não esterilizado.	(88...) Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. (...)
§ 2º Quando apropriado, podem ser utilizados indicadores tais como fitas de autoclave, para indicar se determinado lote (ou sub-lote) foi ou não submetido ao processo de esterilização, porém, esses indicadores não fornecem informações confiáveis que comprovem que o lote foi de fato esterilizado.	(88...) Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilisation process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.
Art. 356. Devem ser mantidos os registros de cada ciclo de esterilização.	86. Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes.
Parágrafo único. Os registros devem ser aprovados como parte do procedimento de liberação do lote.	89. Sterilisation records should be available for each sterilisation run.
	(89...) They should be approved as part of the batch release procedure.
Seção I	
Esterilização Terminal	
Subseção I	
Esterilização por Calor	STERILISATION BY HEAT
Art. 357. Cada ciclo de esterilização por calor deve ser registrado com equipamentos apropriados, com exatidão e precisão adequadas, (por exemplo: um gráfico de tempo/temperatura com escala suficientemente ampla).	90. Each heat sterilisation cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision.
§ 1º A temperatura deve ser registrada a partir de uma sonda instalada no ponto mais frio da câmara de esterilização, ponto esse determinado durante o processo de qualificação .	(90...) The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation,
§ 2º A temperatura deve ser conferida, preferencialmente contra um segundo sensor de temperatura independente, localizado na mesma posição.	(90...) and where applicable also checked against a second independent temperature probe located at the same position.
§ 3º Os registros do ciclo de esterilização devem fazer parte da documentação do lote.	

§ 4º Podem também ser utilizados indicadores químicos e biológicos, não devendo esses substituir os controles físicos.	91. Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.
Art. 358. Deve ser dado tempo suficiente para que a totalidade da carga atinja a temperatura necessária, antes que sejam iniciadas as medições do tempo de esterilização.	92. Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period is commenced.
Parágrafo único. O tempo deve ser determinado para cada tipo de carga a ser processada.	(92...) This time must be determined for each type of load to be processed.
Art. 359. Após a fase de temperatura máxima do ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas as precauções necessárias para impedir a contaminação da carga esterilizada durante a fase de resfriamento.	93. After the high temperature phase of a heat sterilisation cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilised load during cooling.
Parágrafo único. Qualquer fluído ou gás utilizado na fase de resfriamento que entre em contato direto com o produto ou material não deve ser fonte de contaminação microbiológica.	(93...) Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilised <u>unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.</u>
Subseção II	
Esterilização por Calor Úmido	MOIST HEAT
Art. 360. A esterilização por calor úmido é indicada somente no caso de materiais permeáveis ao vapor e de soluções aquosas.	
§ 1º A temperatura e a pressão devem ser utilizadas para monitorar o processo.	94. Both temperature and pressure should be used to monitor the process.
§ 2º A sonda do registrador de temperatura deve ser independente da sonda utilizada pelo controlador da autoclave e deve haver um indicador de temperatura, cuja leitura durante o processo de esterilização deve ser rotineiramente verificada por comparação com os valores obtidos no gráfico.	(94...) Control instrumentation should normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they should be validated to ensure that critical process requirements are met. System and cycle faults should be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator should be routinely checked against the chart recorder during the sterilisation period.
§ 3º No caso de autoclaves que disponham de um dreno na parte inferior da câmara de esterilização, também é necessário registrar a temperatura nessa posição durante todo o processo de esterilização.	(94...) For sterilisers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilisation period.
§ 4º Quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo de esterilização devem ser feitos controles periódicos da hermeticidade da câmara.	(94...) There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.
Art. 361. Os materiais a serem esterilizados (quando não são produtos contidos em recipientes selados) devem ser embrulhados em materiais que permitam a remoção de ar e a penetração de vapor, mas que evitem a recontaminação após a esterilização.	95. The items to be sterilised, other than products in sealed containers, should be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilisation.

Parágrafo único. Todas as partes da carga da autoclave devem estar em contato com o vapor saturado ou com a água, à temperatura exigida e durante todo o tempo estipulado.	(95...) All parts of the load should be in contact with the sterilising agent at the required temperature for the required time.
Art. 362. Deve ser assegurado que o vapor utilizado na esterilização seja de qualidade adequada ao processo e que não contenha aditivos em quantidades que possam causar contaminação do produto ou do equipamento.	96. Care should be taken to ensure that steam used for sterilisation is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.
Subseção III	
Esterilização por Calor Seco	DRY HEAT
Art. 363. A esterilização por calor seco pode ser adequada para líquidos não aquosos ou produtos em pó.	
§ 1º O processo de esterilização por calor seco deve incluir a circulação forçada de ar dentro da câmara de esterilização e a manutenção de pressão positiva, a fim de evitar a entrada de ar não estéril.	97. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air.
§ 2º Se for inserido ar dentro da câmara, este deve ser filtrado através de filtro de retenção microbiológica.	(97...) Any air admitted should be passed through a HEPA filter.
§ 3º Quando o processo de esterilização por calor seco for também utilizado para remoção de pirogênios, devem ser realizados ensaios que utilizem endotoxinas, como parte da validação.	(97...) Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.
Subseção IV	
Esterilização por Radiação	STERILISATION BY RADIATION
Art. 364. A esterilização por radiação é utilizada principalmente em materiais e produtos sensíveis ao calor. Por outro lado, muitos medicamentos e alguns materiais de embalagem são sensíveis à radiação.	98. Radiation sterilisation is used mainly for the sterilisation of heat sensitive materials and products. Many <u>medicinal</u> products and some packaging materials are radiation-sensitive,
§ 1º Esse método somente deve ser aplicado quando não há efeitos nocivos ao produto, comprovados experimentalmente.	(98...) so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally.
§ 2º A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização.	(98...) Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilisation.
Art. 365. Se a esterilização por radiação for realizada por contrato com terceiros, o fabricante tem a responsabilidade de garantir que as exigências previstas no artigo anterior sejam cumpridas e que o processo de esterilização seja validado.	
Parágrafo único. As responsabilidades do operador da planta de radiação (ex. uso da dose correta) devem ser especificadas.	

Art. 366. Durante o processo de esterilização as doses de radiação utilizadas devem ser medidas.	99. During the sterilisation procedure the radiation dose should be measured.
§ 1º Devem ser utilizados dosímetros que sejam independentes da dose aplicada e que indiquem a quantidade real das doses de radiação recebidas pelo produto.	(99...) For this purpose, dosimetry indicators which are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself.
§ 2º Os dosímetros devem ser incluídos na carga em número suficiente e tão próximos uns dos outros que permitam assegurar que há sempre um dosímetro na câmara de radiação.	(99...) Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the <u>irradiator</u> .
§ 3º Quando forem utilizados dosímetros plásticos, esses também devem ser utilizados dentro do limite de tempo estabelecido por suas calibrações.	(99...) Where plastic dosimeters are used they should be used within the time-limit of their calibration.
§ 4º As leituras dos valores de absorção dos dosímetros devem ser feitas logo após a exposição à radiação.	(99...) Dosimeter absorbances should be read within a short period after exposure to radiation.
§ 5º Os indicadores biológicos somente podem ser utilizados como meio de controle adicional.	100. Biological indicators may be used as an additional control
§ 6º Discos coloridos sensíveis à radiação podem ser utilizados para diferenciar as embalagens que foram submetidas à radiação daquelas que não foram; esses não podem ser considerados como indicadores de garantia da esterilidade.	
§ 7º Toda a informação obtida durante o processo deve ser registrada na documentação do lote.	
Art. 367. Os efeitos de variações da densidade do material a ser esterilizado devem ser considerados na validação do processo de esterilização.	101. Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the packages are considered.
Art. 368. Os procedimentos para a manipulação dos materiais devem assegurar que não há possibilidade de mistura entre os produtos irradiados e os não irradiados.	102. Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and nonirradiated materials.
Parágrafo único. Cada embalagem deve ter um indicador sensível às radiações que identifique aquelas que foram irradiadas.	(102...) Radiation sensitive colour disks should also be used on each package to differentiate between packages which have been subjected to irradiation and those which have not.
Art. 369. A dose de radiação total deve ser aplicada por um período de tempo pré- estabelecido.	103. The total radiation dose should be administered within a predetermined time span.
Subseção V	
Esterilização por Gases e Fumigantes	STERILISATION WITH ETHYLENE OXIDE
Art. 370. Os métodos de esterilização por gases ou fumigantes somente devem ser usados quando não houver nenhum outro método disponível.	

Art. 371. Vários gases e fumigantes podem ser usados para esterilização (ex. óxido de etileno, vapores de peróxido de hidrogênio).	
Parágrafo único. O óxido de etileno deve ser utilizado somente quando nenhum outro método for aplicável.	104. This method should only be used when no other method is practicable.
Art. 372. Durante a validação do processo, deve ser comprovado que não há efeitos nocivos para o produto e que o tempo de ventilação é suficiente para que os resíduos do gás e dos produtos reativos estejam abaixo do limite definido como aceitável para o produto. Estes limites devem ser incorporados às especificações.	(104...) During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as to reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.
Art. 373. Deve ser assegurado o contato direto entre o gás e os microorganismos.	105. Direct contact between gas and microbial cells is essential;
§ 1º Precauções devem ser adotadas para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais tais como cristais ou proteínas secas.	(105...) precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein.
§ 2º A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afetar significativamente o processo.	(105...) The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.
Art. 374. Antes de serem submetidos à ação do gás, os materiais devem alcançar e manter o equilíbrio com a temperatura e a umidade exigidas pelo processo.	106. Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process.
Parágrafo único. O tempo utilizado nesse processo deve ser considerado, de modo a minimizar o tempo anterior à esterilização.	(106...) The time required for this should be balanced against the opposing need to minimise the time before sterilisation.
Art. 375. Cada ciclo de esterilização deve ser monitorado com indicadores biológicos adequados, em número apropriado, distribuídos por toda a carga.	107. Each sterilisation cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load.
Parágrafo único. Os registros devem fazer parte da documentação do lote.	(107...) The information so obtained should form part of the batch record.
Art. 376. Os indicadores biológicos devem ser conservados e utilizados conforme as instruções do fabricante e seu desempenho deve ser conferido por meio de controles positivos.	
Art. 377. Para cada ciclo de esterilização devem ser mantidos registros de duração do ciclo de esterilização, da pressão, da temperatura e da umidade dentro da câmara durante o processo e da concentração do gás utilizado.	108. For each sterilisation cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration and of the total amount of gas used.
§ 1º A pressão e a temperatura devem ser registradas em gráfico durante todo o ciclo.	(108...) The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart.
§ 2º Os registros devem fazer parte da documentação do lote.	(108...) The record(s) should form part of the batch record.

Art. 378. Após a esterilização, a carga deve ser armazenada de forma controlada, sob condições de ventilação, para que o gás residual e os produtos reativos presentes decaiam a níveis aceitáveis.	109. After sterilisation, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas and reaction products <u>to reduce</u> to the defined level.
Parágrafo único. Este processo deve ser validado.	(109...) This process should be validated.
Seção II	
Processo Asséptico e Esterilização por Filtração	FILTRATION OF MEDICINAL PRODUCTS WHICH CANNOT BE STERILISED IN THEIR FINAL CONTAINER
Art. 379. O processo asséptico deve manter a esterilidade de um produto que é preparado a partir de componentes, os quais foram esterilizados por um dos métodos anteriormente mencionados.	
Parágrafo único. As condições de operação devem prevenir a contaminação microbiana.	
Art. 380. Durante o processo asséptico deve ser dada atenção especial aos seguintes itens, de forma a manter a esterilidade dos componentes e produtos:	
I - o ambiente;	
II - o pessoal;	
III - as superfícies críticas;	
IV – os procedimentos de esterilização e de transferência de recipientes/tampas;	
V - o período máximo de armazenamento do produto antes do envase; e	
VI - o filtro esterilizante.	
Art. 381. Determinadas soluções e líquidos, que não podem ser esterilizados em seus recipientes finais, podem ser filtrados para recipientes previamente esterilizados, através de filtros previamente esterilizados (de acordo com recomendações do fabricante), com especificação de tamanho de poro de 0,2 µm (ou menor), sendo fundamental que esse possua documentação comprovando que foi adequadamente submetido a desafio bacteriológico.	(110...) If the product cannot be sterilised in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of <u>0.22 micron (or less)</u> , or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilised container.
Parágrafo único. Os filtros podem remover bactérias e fungos, mas podem permitir a passagem de certos organismos diminutos (ex. micoplasmas). O filtro deve ser validado para comprovar que efetivamente esteriliza o produto nas condições reais de processo, sem causar alterações prejudiciais em sua composição.	110. Filtration alone is not considered sufficient when sterilisation in the final container is possible. With regard to methods currently available, steam sterilisation is to be preferred. Such filters can remove most bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasmas. Consideration should be given to

	complementing the filtration process with some degree of heat treatment.
Art. 382. Devido aos potenciais riscos adicionais do método de filtração quando comparado com outros processos de esterilização, é recomendável a utilização de filtros esterilizantes redundantes (dois filtros em série) ou um filtro esterilizante adicional imediatamente antes do envase.	111. Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilisation processes, a second filtration via a further sterilised micro-organism retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable.
Parágrafo único. Os filtros esterilizantes podem ser de camada simples ou dupla.	
Art. 383. A filtração esterilizante final deve ser realizada o mais próximo possível do ponto de enchimento.	(111...) The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.
Art. 384. Não devem ser utilizados filtros que soltem fibras.	112. Fibre-shedding characteristics of filters should be minimal.
Parágrafo único. A utilização de filtros de amianto deve ser absolutamente excluída.	
Art. 385. A integridade do filtro deve ser conferida por um método apropriado, tais como o ensaio de ponto de bolha, fluxo difusivo ou teste de retenção/declínio de pressão, imediatamente após o uso. Recomenda-se também a realização do teste de integridade do filtro antes do uso.	113. The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test.
§ 1º Os parâmetros para o teste de integridade (líquido molhante, gás teste, pressão de teste, temperatura do teste, critério de aprovação etc.) para cada filtro esterilizante específico devem ser descritos em procedimento. Estes parâmetros devem estar correlacionados com o teste de desafio bacteriológico realizado previamente e essa correlação deve estar documentada.	
§ 2º Caso seja utilizado o próprio produto como líquido molhante, o estudo de desenvolvimento dos parâmetros de teste de integridade deve estar documentado.	
Art. 386. A integridade dos filtros críticos deve ser confirmada após o uso. São considerados filtros críticos todos aqueles destinados a filtrar fluido que entram em contato direto com o produto (por exemplo, filtros de gases, de ar, filtros de respiro de tanques). Recomenda-se também a realização do teste de integridade desses filtros antes do uso.	(113...) The integrity of critical gas and air vent filters should be confirmed after use.
§ 1º A integridade dos outros filtros esterilizantes deve ser confirmada em intervalos apropriados.	(113...) The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals.
§ 2º Deve-se considerar um maior rigor no monitoramento da integridade dos filtros nos processos que envolvem condições drásticas, como por exemplo, a circulação de ar em alta temperatura.	

Art. 387. O tempo de filtração bem como todas as outras condições operacionais tais como temperatura , diferenciais de pressão, volume de lote, características físico-químicas do produto etc. devem ter sido considerados na validação da filtração esterilizante.	(113...) The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation ...
§ 1º Quaisquer diferenças significativas no processo em relação aos parâmetros considerados na validação devem ser registradas e investigadas.	(113...) and any significant differences from this during routine manufacturing should be noted and investigated.
§ 2º Os resultados destas verificações devem ser anotados na documentação do lote.	(113...) Results of these checks should be included in the batch record.
Art. 388. O mesmo filtro não deve ser utilizado por mais que um dia de trabalho, a menos que tal uso tenha sido validado.	114. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.
Art. 389. O filtro não deve afetar o produto, removendo seus ingredientes ou acrescentando outras substâncias.	115. The filter should not affect the product by removal of ingredients from it or by release of substances into it.
Seção III	
Pessoal	PERSONNEL
Art. 390. Somente o número mínimo requerido de pessoas deve estar presente nas áreas limpas; isto é particularmente importante durante os processos assépticos. Se possível, as inspeções e os controles devem ser realizados do lado de fora dessas áreas.	36. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.
Art. 391. Todo pessoal (inclusive de limpeza e de manutenção) que desenvolva atividades nessas áreas deve receber treinamento inicial e regular em disciplinas relevantes à produção de produtos estéreis, incluindo referência a questões de higiene pessoal, conceitos básicos de microbiologia e procedimentos para a correta paramentação em áreas limpas.	37. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology.
Parágrafo único. Caso seja necessário o ingresso nessas áreas de pessoas que não tenham recebido treinamento, devem ser tomados cuidados específicos quanto à supervisão das mesmas.	(37...) When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.
Art. 392. Os funcionários que estiverem participando de atividades relacionadas à produção de produtos em substrato de tecido animal ou de culturas de microrganismos diferentes daqueles utilizados no processo de fabricação em curso, não devem entrar nas áreas de produção de produtos estéreis, a menos que sejam aplicados procedimentos de descontaminação previamente estabelecidos.	38. Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.
Art. 393. A adoção de altos padrões de higiene pessoal e de limpeza é essencial. As pessoas envolvidas na fabricação de medicamentos devem ser instruídas para comunicar a seu superior qualquer alteração de sua	39. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants;

condição de saúde, que possa contribuir na disseminação de contaminantes.	
§ 1º É recomendável a realização de exames periódicos de saúde.	(39...) periodic health checks for such conditions are desirable.
§ 2º As ações a serem tomadas com relação às pessoas que possam estar introduzindo riscos microbiológicos indevidos devem ser tomadas por pessoal competente designado para tal.	(39...) Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.
Art. 394. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para dentro das áreas limpas.	
§ 1º As pessoas que entrarem nos vestiários destas áreas já devem estar com os uniformes padrão da fábrica.	
§ 2º Os processos de troca de roupa e de higienização devem seguir procedimentos escritos, elaborados para minimizar a contaminação da área limpa de paramentação ou a introdução de contaminantes nas áreas limpas.	41. Changing and washing should follow a written procedure designed to minimise contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.
Art. 395. Os relógios de pulso e as jóias não devem ser usados nas áreas limpas, bem como produtos cosméticos que possam desprender partículas.	40. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.
Art. 396. As roupas utilizadas devem ser apropriadas ao processo e à classificação da área limpa onde o pessoal estiver trabalhando, devendo ser observado:	42. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination. 43. The description of clothing required for each grade is given below:
I - grau D: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas protetoras e sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados. Medidas apropriadas devem ser tomadas a fim de evitar qualquer contaminação proveniente das áreas externas;	. Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.
II - grau C: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas apropriadas, amarradas no pulso e com gola alta. A roupa não pode soltar fibras ou partículas. Além disso, devem ser usados sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados; e	. Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. <u>A single or two-piece trouser suit</u> , gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.
III - graus A/B: deve ser utilizado capuz que cubra totalmente o cabelo, a barba e o bigode; sua borda inferior deve ser colocada para dentro da vestimenta. Deve ser utilizada máscara de rosto, a fim de evitar que sejam espalhadas gotas de suor. Devem ser usadas luvas esterilizadas de borracha , sem pó, além de botas desinfetadas ou esterilizadas. As barras da calça devem ser colocadas para dentro das botas, assim como as mangas colocadas para dentro das luvas. A roupa protetora não	. Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered <u>rubber or plastic</u> gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trousers-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing

deve soltar nenhuma fibra ou partícula e deve reter as partículas liberadas pelo corpo de quem a esteja utilizando.	should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.
Art. 397. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para as áreas de paramentação que dão acesso às áreas de graus B e C.	44. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms.
Art. 398. Todos os funcionários que estiverem trabalhando em salas de grau A e B devem receber roupas limpas e esterilizadas a cada sessão de trabalho.	(44...) For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session.
Art. 399. As luvas devem ser regularmente desinfetadas durante as operações, assim como as máscaras e luvas trocadas a cada sessão de trabalho.	(44...) Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least for every working session.
Art. 400. As roupas utilizadas nas áreas limpas devem ser lavadas ou limpas, de forma a evitar a liberação de contaminantes nas áreas onde vão ser utilizadas.	45. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed.
§ 1º É recomendável contar com uma lavanderia destinada exclusivamente para este tipo de roupa.	(45...) Separate laundry facilities for such clothing are desirable.
§ 2º Roupas danificadas pelo uso podem aumentar o risco de liberação de partículas.	(45...) Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles.
§ 3º As operações de limpeza e esterilização das roupas devem seguir os Procedimentos Operacionais Padrão – POPs.	(45...) These operations should follow written procedures.
§ 4º O uso de vestimentas descartáveis pode ser necessário.	
Seção IV	
Instalações	PREMISES
Art. 401. Todas as instalações, sempre que possível, devem ser projetadas de modo a evitar a entrada desnecessária do pessoal de supervisão e de controle.	
Parágrafo único. As áreas de grau B devem ser projetadas de forma tal que todas as operações possam ser observadas do lado de fora.	
Art. 402. Nas áreas limpas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis, a fim de minimizar o acúmulo ou a liberação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfetantes, quando for o caso.	46. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimise the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.
Art. 403. Para reduzir o acúmulo de poeira e facilitar a limpeza, nas áreas limpas não devem existir superfícies que não possam ser limpas.	47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses (...)
§ 1º As instalações devem ter o mínimo de saliências, prateleiras, armários e equipamentos.	(47...) and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment.

§ 2º As portas devem ser projetadas de forma a evitar a existência de superfícies que não possam ser limpas; as portas corrediças não devem ser utilizadas.	(47...) Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.
Art. 404. Os forros devem ser selados de forma que seja evitada a contaminação proveniente do espaço acima deles.	48. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.
Art. 405. As tubulações, dutos e outras utilidades devem ser instalados de forma que não criem espaços de difícil limpeza.	49. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.
Art. 406. As pias e os ralos, sempre que possível, devem ser evitados e não devem existir nas áreas A/B onde estiverem sendo realizadas operações assépticas.	50. Sinks and drains should be <u>prohibited</u> in grade A/B areas used for aseptic manufacture.
§ 1º Quando precisarem ser instalados, devem ser projetados, localizados e mantidos de modo a minimizarem os riscos de contaminação microbiana, devem conter sifões eficientes, fáceis de serem limpos e que sejam adequados para evitar refluxo de ar e líquidos.	(50...) <u>In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms</u> should be fitted with traps or water seals to prevent backflow.
§ 2º As canaletas no solo, caso presentes, devem ser abertas, de fácil limpeza e estar conectadas a ralos externos, de modo que a introdução de contaminantes microbianos seja evitada.	
Art. 407. Os vestiários das áreas limpas devem ser projetados sob a forma de antecâmaras fechadas e utilizados de modo a permitir a separação de diferentes estágios de troca de roupa, minimizando assim, a contaminação microbiana e de partículas oriundas das roupas protetoras.	51. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimise microbial and particulate contamination of protective clothing.
§ 1º Os vestiários devem ser insuflados de modo efetivo, com ar filtrado.	(51...) They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads.
§ 2º A utilização de vestiários separados de entrada e de saída das áreas limpas pode ser necessária em algumas ocasiões.	(51...) The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable.
§ 3º As instalações destinadas à higienização das mãos devem ser localizadas somente nos vestiários, <u>nunca nos lugares onde se efetuam operações assépticas.</u>	(51...) In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.
Art. 408. As duas portas de antecâmaras não podem estar simultaneamente abertas, devendo haver um sistema que impeça que tal fato ocorra.	52. Both airlock doors should not be opened simultaneously.
Parágrafo único. Deve existir um sistema de alarme, sonoro e/ou visual que alerte para a situação indicada.	(52...) An interlocking system or a visual and/or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.

Art. 409. As áreas limpas devem ter um sistema de ventilação que insuffle ar filtrado e que mantenha uma pressão positiva das áreas em relação às zonas circundantes.	53. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions...
§ 1º A ventilação deve ser eficiente e adequada às condições exigidas.	(53...) and should flush the area effectively.
§ 2º As salas adjacentes de diferentes graus devem possuir uma pressão diferencial de aproximadamente 10 -15 pascais (valor de referência).	(53...) Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10-15 pascals (guidance values).
§ 3º Especial atenção deve ser dada às zonas de maior risco, onde o ar filtrado entra em contato com os produtos e os componentes limpos.	(53...) Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed.
§ 4º Pode ser necessário que as diversas recomendações relativas ao suprimento de ar e aos diferenciais de pressão sejam modificadas no caso de ser necessária a contenção de materiais patogênicos, altamente tóxicos, radioativos ou materiais com vírus vivos ou bacterianos.	(53...) <u>The various</u> recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products.
§ 5º Em algumas operações, pode ser necessária a utilização de instalações destinadas à descontaminação e ao tratamento do ar que estiver saindo da área limpa.	(53...) Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.
Art. 410. Deve ser demonstrado que o sistema de ar não constitui risco de contaminação.	54. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, (...)
Parágrafo único. Deve ser assegurado que o sistema de ar não permita a disseminação de partículas originadas das pessoas, equipamentos ou operações, para as zonas de produção de maior risco.	(54...) e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particlegenerating person, operation or machine to a zone of higher product risk.
Art. 411. Um sistema de alarme deve ser instalado para indicar a ocorrência de falhas no sistema de ventilação.	55. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply.
§ 1º Deve ser colocado um indicador de diferencial de pressão entre as áreas onde tal diferença for importante.	(55...) Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important.
§ 2º As diferenças de pressão devem ser registradas regularmente.	(55...) These pressure differences should be recorded regularly <u>or otherwise documented.</u>
Art. 412. Deve ser evitado o acesso desnecessário de materiais e pessoas às áreas críticas.	
Parágrafo único. Quando necessário, o acesso deve ser realizado através de barreiras físicas.	
Seção V	
Equipamentos	EQUIPMENT

Art. 413. Não devem ser utilizadas esteiras transportadoras que interliguem áreas limpas de grau A ou B às áreas que apresentem grau de classificação de ar inferior, a menos que a própria esteira transportadora seja continuamente esterilizada (por exemplo: um túnel esterilizador).	56. A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilised (e.g. in a sterilising tunnel).
Art. 414. Quando possível, os equipamentos utilizados na produção de produtos estéreis devem ser escolhidos de forma que possam ser esterilizados por vapor, por calor seco ou por outro método.	
Art. 415. Sempre que for possível, a disposição dos equipamentos e das utilidades deve ser projetada e instalada de modo que as operações de manutenção e de reparo possam ser feitas pelo lado de fora das áreas limpas.	57. As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area.
Parágrafo único. Os equipamentos que tiverem de ser removidos para manutenção devem ser novamente esterilizados depois de ser remontados, sempre que possível.	(57...) If sterilisation is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.
Art. 416. Quando a manutenção dos equipamentos for feita dentro de áreas limpas, devem ser utilizados instrumentos e ferramentas também limpos/desinfetados.	58. When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected <u>and/or sterilised</u> where appropriate,
Parágrafo único. Se os padrões de limpeza exigidos e/ou de assepsia das áreas não tiverem sido mantidos durante o serviço de manutenção, as áreas devem ser limpas e desinfetadas para que a produção seja reiniciada.	(58...) before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.
Art. 417. Todos os equipamentos, incluindo os esterilizadores, os sistemas de filtração de ar e os sistemas de produção de água, devem ser submetidos a um plano de manutenção periódica, validação e monitoramento.	60. All equipment such as sterilisers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance;
Parágrafo único. Deve ser documentada a aprovação do uso dos equipamentos após o serviço de manutenção.	(60...) their return to use should be approved.
Art. 418. As instalações de tratamento e de distribuição de água devem ser projetadas, construídas e mantidas de forma a assegurar a produção confiável de água de qualidade apropriada.	59. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality.
§ 1º O sistema não deve ser operado além de sua capacidade instalada.	(59...) They should not be operated beyond their designed capacity.
§ 2º Deve ser considerada a previsão de um programa de monitoramento e de manutenção do sistema de água.	
§ 3º A água para injetáveis deve ser produzida, estocada e distribuída de maneira a prevenir o crescimento de microorganismos.	(59...) Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C.
Seção VI	
Finalização das Etapas de Fabricação	FINISHING OF STERILE PRODUCTS

	116. Partially stoppered freeze drying vials should be maintained under Grade A conditions at all times until the stopper is fully inserted.
Art. 419. Os recipientes devem ser selados mediante procedimentos adequados, devidamente validados.	117. Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing.
§ 1º Amostras devem ser controladas em relação a sua integridade, segundo procedimentos estabelecidos.	(117...) Samples of other containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.
	118. The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap should therefore be performed as soon as possible after stopper insertion. 119. As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particulates, the equipment should be located at a separate station equipped with adequate air extraction. 120. Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials should be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped. 121. Vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials and to minimise microbial contamination. 122. Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.
§ 2º No caso de recipientes fechados a vácuo, as amostras devem ser controladas para verificar a manutenção do vácuo conforme período de tempo pré-determinado.	123. Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of that vacuum after an appropriate, pre-determined period.
Art. 420. Os recipientes finais que contenham produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente.	124. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects.
§ 1º Se a inspeção for visual, deve ser feita sob condições adequadas e controladas de luz e de contraste.	(124...) When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background.
§ 2º Os operadores destinados a este trabalho devem ser submetidos a exames de acuidade visual periódicos, considerando as lentes corretivas, se for o caso, e ter intervalos de descanso freqüentes no período de trabalho.	(124...) Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and be allowed frequent breaks from inspection.
§ 3º Se forem utilizados outros métodos de inspeção, o processo deve ser validado e o desempenho do equipamento deve ser verificado periodicamente. Os resultados devem ser registrados.	(124...) Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.
Seção VII	
Tecnologia de Isoladores	ISOLATOR TECHNOLOGY

Art. 421. A utilização da tecnologia de isoladores para minimizar as intervenções humanas nas áreas de produção pode resultar em um significativo decréscimo do risco de contaminação microbiológica proveniente do ambiente em produtos preparados assepticamente.	21. The utilisation of isolator technology to minimise human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of <u>microbiological</u> contamination of aseptically manufactured products from the environment.
Parágrafo único. Para atingir este objetivo, o isolador deve ser desenhado, projetado e instalado de forma que o ar em seu interior possua a qualidade requerida para o processo.	(21...) There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilisation mechanisms.
Art. 422. A entrada e a retirada de materiais do isolador são algumas das principais fontes de contaminação. Portanto, devem existir procedimentos para a realização dessas operações.	22. The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognised that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices.
Art. 423. A classificação do ar requerida para o ambiente circundante ao isolador depende do seu desenho e da sua aplicação.	23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application.
Parágrafo único. O ambiente circundante deve ser controlado e para processos assépticos deve haver uma classificação de no mínimo grau D.	(23...) It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.
Art. 424. Os isoladores somente devem ser utilizados após validação. A validação deve considerar todos os fatores críticos da tecnologia de isoladores como, por exemplo, a qualidade interna e externa do isolador, sanitização, processo de transferência de materiais e integridade do isolador.	24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.
Art. 425. O monitoramento deve ser realizado rotineiramente e deve incluir testes de vazamento do isolador e das luvas/mangas.	25. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system.
Seção VIII	
Tecnologia de Sopro/Envase/Selagem (Blow/fill/seal technology)	BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY
Art. 426. As unidades de sopro/envase/selagem são equipamentos desenhados para, em operação contínua, formar recipientes a partir de granulados termoplásticos, envasar e selar.	26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine.
§ 1º Equipamentos de sopro/envase/selagem usados para operações assépticas, os quais sejam dotados de um sistema de insuflamento de ar grau A, podem ser instalados em ambiente no mínimo grau C, desde que sejam utilizadas vestimentas para grau A/B.	(26...) Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used.

§ 2º O ambiente deve cumprir com os limites de partículas viáveis e não viáveis.	(26...) The environment should comply with the viable and non viable limits at rest and the viable limit only when in operation.
§ 3º Os equipamentos de sopro/envase/selagem usados na produção de produtos esterilizados terminalmente devem ser instalados em ambiente no mínimo grau D.	(26...) Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.
Art. 427. Devem ser atendidos no mínimo os seguintes requisitos:	27. Because of this special technology particular attention should be paid to, at least the following:
I – desenho e qualificação de equipamentos;	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> equipment design and qualification
II - validação e reprodutibilidade da limpeza no local, bem como sua esterilização no local;	. validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place
III - classificação de limpeza da área onde o equipamento está instalado;	. background clean room environment in which the equipment is located
IV - treinamento e vestimenta dos operadores; e	. operator training and clothing
V - intervenções nas zonas críticas do equipamento, incluindo qualquer montagem asséptica anterior ao início do envase.	. interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.
TÍTULO IV	
PRODUTOS BIOLÓGICOS	MANUFACTURE OF BIOLOGICAL MEDICINAL SUBSTANCES AND PRODUCTS FOR HUMAN USE
CAPÍTULO I	Annex 2
ABRANGÊNCIA	SCOPE
	<p><u>The methods employed in the manufacture of biological medicinal substances and products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological medicinal substances and products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture. This annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.</u></p> <p><u>This annex is divided into two main parts:</u></p> <p><u>Part A contains supplementary guidance on the manufacture of biological medicinal substances and products, from control over seed lots and cell banks or starting material through to finishing activities and testing.</u></p> <p><u>Part B contains further guidance on selected types of biological medicinal substances and products.</u></p>

This annex, along with several other annexes of the Guide to GMP, provides guidance which supplements that in Part I and in Part II of the Guide. There are two aspects to the scope of this annex:

- a) Stage of manufacture - for biological active substances to the point immediately prior to their being rendered sterile, the primary guidance source is Part II. Guidance for the subsequent manufacturing steps of biological products are covered in Part I. For some types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) cell-based products) all manufacturing steps need to be conducted aseptically.
- b) Type of product - this annex provides guidance on the full range of medicinal substances and products defined as biological.

These two aspects are shown in Table 1; it should be noted that this table is illustrative only and is not meant to describe the precise scope. It should also be understood that in line with the corresponding table in Part II of the Guide, the level of GMP increases in detail from early to later steps in the manufacture of biological substances but GMP principles should always be adhered to. The inclusion of some early steps of manufacture within the scope of the annex does not imply that those steps will be routinely subject to inspection by the authorities. Antibiotics are not defined or included as biological products, however where biological stages of manufacture occur, guidance in this Annex may be used. Guidance for medicinal products derived from fractionated human blood or plasma is covered in Annex 14 and for non-transgenic plant products in Annex 7.

In certain cases, other legislation may be applicable to the starting materials for biologicals:

- (a) For tissue and cells used for industrially manufactured products (such as pharmaceuticals), the donation, procurement and testing of tissue and cells may be covered by national legislation.
- (b) Where blood or blood components are used as starting materials for ATMPs, national legislation may provide the technical requirements for the selection of donors and the collection and testing of blood and blood components².

² In the EEA, this is Directive 2002/98/EC and its Commission Directives.

	<u>The manufacture and control of genetically modified organisms needs to comply with local and national requirements. Appropriate containment should be established and maintained in facilities where any genetically modified micro-organism is handled³. Advice should be obtained according to national legislation in order to establish and maintain the appropriate Biological Safety Level including measures to prevent cross contamination. There should be no conflicts with GMP requirements.</u>
Art. 428. O objetivo deste Título é complementar as "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", reforçando os pontos específicos sobre a fabricação de produtos biológicos.	
Art. 429. Os procedimentos regulamentares necessários para o controle de produtos biológicos são, em grande parte, determinados pela origem dos produtos e pelas tecnologias de fabricação utilizadas.	
Parágrafo único. Os procedimentos de fabricação contidos nesta resolução incluem medicamentos cujos ativos foram obtidos por meio de:	
I - crescimento de cepas de microrganismos e de células eucarióticas;	
II - extração de substâncias a partir de tecidos ou fluidos biológicos de origem humana, animal ou vegetal (alergênicos);	
III - técnica de DNA recombinante (rDNA);	
IV - técnica de hibridoma; e	
V - multiplicação de microrganismos em embriões ou em animais.	
Art. 430. Os produtos biológicos fabricados com estas tecnologias incluem alergênicos, antígenos, vacinas, hormônios, citocinas, enzimas, derivados de plasma humano, soros hiperimunes (heterólogos), imunoglobulinas (incluindo anticorpos monoclonais), produtos de fermentação (incluindo produtos derivados de rDNA).	
CAPÍTULO II	
CONSIDERAÇÕES GERAIS	PRINCIPLE
<u>Art. 431. A fabricação de produtos biológicos deve ser feita de acordo com os princípios básicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Em consequência, os pontos tratados neste Título são considerados complementares às normas</u>	

³ In the EEA, this is Directive 1998/81/EC on contained use of genetically modified micro-organisms.

<p>gerais estabelecidas nas "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos" e relacionam-se especificamente com a produção e controle de qualidade de medicamentos biológicos.</p>	
	<p>PRINCIPLE</p>
<p>Art. 432. A forma como os produtos biológicos são produzidos, controlados e administrados tornam certas precauções especiais necessárias. Ao contrário dos produtos farmacêuticos convencionais, que normalmente são fabricados e controlados por técnicas químicas e físicas reprodutíveis, os produtos biológicos são fabricados com tecnologias que envolvem processos e materiais biológicos passíveis de variabilidade.</p>	<p>The manufacture of biological medicinal products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The ways in which biological medicinal products are manufactured, controlled and administered make some particular precautions necessary.</p> <p>Unlike conventional medicinal products, which are manufactured using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the manufacture of biological medicinal substances and products involves biological processes and materials, such as cultivation of cells or extraction of material from living organisms.</p>
<p>Art. 433. Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca e, portanto, a natureza dos subprodutos não é constante. Por esta razão, <u>na fabricação de produtos biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF, durante todas as fases de produção.</u></p>	<p>These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products may be variable. As a result, quality risk management (QRM) principles are particularly important for this class of materials and should be used to develop their control strategy across all stages of manufacture so as to minimise variability and to reduce the opportunity for contamination and cross-contamination.</p>
	<p><u>Since materials and processing conditions used in cultivation processes are designed to provide conditions for the growth of specific cells and microorganisms, this provides extraneous microbial contaminants the opportunity to grow. In addition, many products are limited in their ability to withstand a wide range of purification techniques particularly those designed to inactivate or remove adventitious viral contaminants. The design of the processes, equipment, facilities, utilities, the conditions of preparation and addition of buffers and reagents, sampling and training of the operators are key considerations to minimise such contamination events.</u></p> <p><u>Specifications related to products (such as those in Pharmacopoeial monographs, Marketing Authorisation (MA), and Clinical Trial Authorisation (CTA)) will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. For biological materials that cannot be sterilized (e.g. by filtration), processing must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants. The application of appropriate environmental controls and monitoring and, wherever feasible, in-situ cleaning and sterilization systems together with the use of closed systems can significantly reduce the risk of accidental contamination and cross-contamination.</u></p>

<p>Art. 434. O controle de qualidade dos produtos biológicos <u>quase sempre implica</u> no emprego de técnicas biológicas que têm uma variabilidade maior que as determinações físico-químicas. O controle durante o processo adquire grande importância na produção dos produtos biológicos, <u>porque certos desvios da qualidade podem não ser detectados nos ensaios de controle de qualidade realizados no produto terminado.</u></p>	<p>Control usually involves biological analytical techniques, which typically have a greater variability than physico-chemical determinations.</p>
	<p><u>A robust manufacturing process is therefore crucial and in-process controls take on a particular importance in the manufacture of biological medicinal substances and products.</u></p> <p><u>Biological medicinal products which incorporate human tissues or cells, such as certain ATMPs must comply with national requirements for the donation, procurement and testing stages. Collection and testing of this material must be done in accordance with an appropriate quality system and in accordance with applicable national requirements. Furthermore, national requirements on traceability apply from the donor (while maintaining donor confidentiality) through stages applicable at the Tissue Establishment and then continued under medicines legislation through to the institution where the product is used.</u></p> <p><u>Biological medicinal substances and products must comply with the applicable national guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.</u></p>
<p style="text-align: center;">CAPÍTULO III PESSOAL</p>	<p style="text-align: center;">PERSONNEL</p>
	<p><u>1. Personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological medicinal products are manufactured and tested should receive training, and periodic retraining, specific to the products manufactured and to their work, including any specific measures to protect product, personnel and the environment.</u></p>
<p><u>Art. 435. Durante a jornada de trabalho, o pessoal não deve passar das áreas onde se manipulam microrganismos ou animais vivos para instalações onde se trabalha com outros produtos ou organismos, a menos que se apliquem medidas de descontaminação claramente definidas, incluindo a troca de uniforme e calçados.</u></p>	<p><u>4. Where required to minimise the opportunity for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel (including QC, maintenance and cleaning staff) should be controlled on the basis of QRM principles. In general, personnel should not pass from areas where exposure to live micro-organisms, genetically modified organisms, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is</u></p>

	unavoidable, the contamination control measures should be based on QRM principles.
<u>Art. 436. O pessoal designado para a produção deve ser distinto do pessoal responsável pelo cuidado dos animais.</u>	
Art. 437. Todo pessoal envolvido direta ou indiretamente na produção, manutenção, controle e biotérios deve ser imunizado com vacinas específicas e, quando necessário, submetido a provas periódicas para detecção de sinais de doenças infecto-contagiosas.	2.The health status of personnel should be taken into consideration for product safety. Where necessary, personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspections) should be vaccinated with appropriate specific vaccines and have regular health checks. <u>3.Any changes in the health status of personnel, which could adversely affect the quality of the product, should preclude work in the production area and appropriate records kept</u>
<u>Art. 438. Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorado por exames médicos periódicos.</u>	Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray. <u>Health monitoring of staff should be commensurate with the risk, medical advice should be sought for personnel involved with hazardous organisms.</u>
<u>Art. 439. No caso da fabricação de derivados de sangue ou de plasma humano, deve-se imunizar o pessoal com a vacina contra a hepatite B.</u>	
CAPÍTULO IV	
INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS	PREMISE AND EQUIPMENT
	<u>5.As part of the control strategy, the degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the level of contamination of the starting materials and the risks to the product. The environmental monitoring programme in addition to Annex 1 should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of specific microorganisms (e.g. host organism, anaerobes, etc) where indicated by the QRM process</u>
	<u>6.Manufacturing and storage facilities, processes and environmental classifications should be designed to prevent the extraneous contamination of products. Although contamination is likely to become evident during processes such as fermentation and cell culture, prevention of contamination is more appropriate than detection and removal. In fact, the environmental monitoring and material bioburden testing programs are intended to verify a state of control. Where processes are</u>

	<u>not closed and there is therefore exposure of the product to the immediate room environment (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses, manipulations during the manufacture of ATMPs) measures should be put in place, including engineering and environmental controls on the basis of QRM principles. These QRM principles should take into account the principles and requirements from the appropriate sections of Annex 1⁴ when selecting environmental classification cascades and associated controls.</u>
<u>Art. 440. Deve-se evitar a disseminação pelo ar dos microrganismos patogênicos manipulados na produção.</u>	
<u>Art. 441. As áreas utilizadas para processamento de tecidos animais e microrganismos não utilizados no processo de produção, assim como as destinadas aos ensaios com animais ou microrganismos, devem ser separadas das instalações utilizadas para a produção de produtos biológicos estéreis, com sistemas de ventilação independentes e pessoal distinto.</u>	
<u>Art. 442. Nas áreas utilizadas para a produção de produtos em campanha, o desenho e a disposição das instalações e equipamentos devem permitir limpeza e sanitização efetivas após a produção e, quando necessário, descontaminação por meio de esterilização e/ou fumigação. Todos os processos utilizados devem ser validados.</u>	
<u>Art. 443. Os microrganismos vivos devem ser manipulados em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção da pureza das culturas, bem como, protejam o operador da contaminação com o referido microrganismo.</u>	
<u>Art. 444. Produtos biológicos, como vacinas com microrganismos mortos, toxóides, extratos de bactérias, inclusive os preparados pelas técnicas de DNA recombinante podem, uma vez inativados, ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo limpeza e esterilização.</u>	
	<u>17 Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Compliance with local regulations is required to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials.</u>

⁴ PICS Guide to GMP

<p>Art. 445. Produtos biológicos provenientes de microrganismos esporulados devem ser manipulados em instalações exclusivas para este grupo de produtos, até que se termine o processo de inativação.</p>	<p>7. <u>Dedicated production areas should be used for the handling of live cells, capable of persistence in the manufacturing environment, until inactivation. Dedicated production area should be used for the manufacture of pathogenic organisms capable of causing severe human disease⁵.</u></p>
<p>§ 1º <u>Quando em uma instalação ou conjunto de instalações são realizadas preparações de microrganismos esporulados, deve ser produzido somente um produto de cada vez.</u></p>	
<p>§ 2º <u>Quando se tratar de <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Clostridium botulinum</i> e <i>Clostridium tetani</i>, em todas as etapas devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas exclusivamente para cada um desses produtos.</u></p>	
	<p>10. <u>The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product safety.</u></p> <p>11. <u>Air handling units should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area. Consideration, based on QRM principles, should be given to the use of single pass air systems.</u></p> <p>16. <u>Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.</u></p>
	<p>12. <u>Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate grade. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings.</u></p>
	<p>13. <u>Equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be designed to prevent any contamination of the live organism or cell during processing.</u></p>

⁵ In the EEA, this would correspond to pathogenic organisms of i.e. Biosafety level 3 or 4 according to Council Directive 90/679/EEC.

	<u>14.Primary containment⁶ should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape of biological agents into the immediate working environment.</u>
	<u>18.Due to the variability of biological products or processes, relevant/critical additives or ingredients may have to be measured or weighed during the production process. In these cases, stocks of these substances may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria such as for the duration of manufacture of the batch or of the campaign. Materials must be stored appropriately.</u>
<u>Art. 446. As etapas até a inativação viral da fabricação de produtos derivados do sangue ou plasma humanos devem ser realizadas em instalações e equipamentos destinados exclusivamente para esse propósito.</u>	
<u>§ 1º Após a inativação viral, podem ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos estéreis, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo limpeza e esterilização.</u>	
<u>§ 2º Todos os processos utilizados devem ser validados e o risco deve ser avaliado.</u>	
	<u>15. The use of 'clean in place' and 'steam in place' ('sterilisation in place') systems should be used where possible. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable.</u>
<u>Art. 447. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:</u>	
<u>I - realizar a produção e o envase em áreas segregadas;</u>	
<u>II - evitar a produção de diferentes produtos ao mesmo tempo, a menos que estejam em áreas fisicamente segregadas;</u>	
<u>III - transferir os materiais biológicos com segurança;</u>	
<u>IV - trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes;</u>	
<u>V - limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;</u>	
<u>VI - tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno acidental do ar eliminado;</u>	

⁶ See main GMP Glossary on 'Containment'.

<u>VII - utilizar "sistemas fechados" na produção;</u>	
<u>VIII - tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas);</u>	
<u>IX - proibir a entrada de amostras de espécimes patológicas não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas; e</u>	
<u>X - utilizar recipientes esterilizados e, quando apropriado, recipientes com carga microbiana documentadamente baixa.</u>	
<u>Art. 448. A preparação de produtos estéreis deve ser realizada em área limpa com pressão positiva de ar.</u>	
<u>Parágrafo único. Todos os organismos considerados patógenos devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas de isolamento para o produto em questão.</u>	
	<p>8.Manufacture in a multi-product facility may be acceptable where the following, or equivalent (as appropriate to the product types involved) considerations and measures are part of an effective control strategy to prevent cross-contamination using QRM principles:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Knowledge of key characteristics of all cells, organisms and any adventitious agents (e.g. pathogenicity, detectability, persistence, susceptibility to inactivation) within the same facility. (b) Where production is characterised by multiple small batches from different starting materials (e.g. cell-based products), factors such as the health status of donors and the risk of total loss of product from and/or for specific patients should be taken into account when considering the acceptance of concurrent working during development of the control strategy. (c) <u>Live organisms and spores (where relevant) are prevented from entering non-related areas or equipment.</u> Control measures to remove the organisms and spores before the subsequent manufacture of other products, these control measures should also take the HVAC system into account. <u>Cleaning and decontamination for the removal of the organisms and spores should be validated.</u> (d) <u>Environmental monitoring, specific for the micro-organism being manufactured, is also conducted in adjacent areas during</u>

	<p><u>manufacture and after completion of cleaning and decontamination. Attention should also be given to risks arising with use of certain monitoring equipment (e.g. airborne particle monitoring) in areas handling live and/or spore forming organisms.</u></p> <p>(e) <u>Products, equipment, ancillary equipment (e.g. for calibration and validation) and disposable items are only moved within and removed from such areas in a manner that prevents contamination of other areas, other products and different product stages (e.g. prevent contamination of inactivated or toxoided products with non-inactivated products).</u></p> <p>(f) <u>Campaign-based manufacturing followed by validated cleaning and decontamination procedures.</u></p>
<u>Art. 449. As áreas onde se manipulam microorganismos patógenos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este não deve ser recirculado.</u>	
<u>§ 1º O ar deve ser eliminado através de filtros esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados periodicamente.</u>	
<u>§ 2º Os filtros utilizados devem ser incinerados após o descarte.</u>	
	<u>9.For finishing operations⁷, the need for dedicated facilities will depend on consideration of the above together with additional considerations such as the specific needs of the biological product and on the characteristics of other products, including any non-biological products, in the same facility. Other control measures for finishing operations may include the need for specific addition sequences, mixing speeds, time and temperature controls, limits on exposure to light and containment and cleaning procedures in the event of spillages.</u>
<u>Art. 450. Quando forem utilizados microorganismos patógenos na produção, devem existir sistemas específicos de descontaminação de efluentes.</u>	
<u>Art. 451. As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização.</u>	
CAPÍTULO V	

⁷ Formulation, filling and packaging

19. A wide range of animal species are used in the manufacture of a number of biological medicinal products or starting materials. These can be divided into 2 broad types of sources:

- (a) Live groups, herds, flocks: examples include polio vaccine (monkeys), immunosera to snake venoms and tetanus (horses, sheep and goats), allergens (cats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters), transgenic products (goats, cattle).
- (b) Animal tissues and cells derived post-mortem and from establishments such as abattoirs: examples include xenogeneic cells from animal tissues and cells, feeder cells to support the growth of some ATMPs, abattoir sources for enzymes, anticoagulants and hormones (sheep and pigs).

In addition, animals may also be used in quality control either in generic assays, e.g. pyrogenicity, or specific potency assays, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).

20. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored by an ongoing health programme and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing such programmes. Instances of ill-health occurring in the source animals should be investigated with respect to their suitability and the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting materials, in quality control and safety testing), the decisions must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the medicinal substance(s) or product(s) in which the materials have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor (where applicable) to establish the last negative donation. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.

21. Particular care should be taken to prevent and monitor infections in the source / donor animals. Measures should include the sourcing, facilities, husbandry, biosecurity procedures, testing regimes, control of bedding and feed materials. This is of special relevance to specified

	<u>pathogen free animals where pharmacopoeial monograph requirements must be met. Housing and health monitoring should be defined for other categories of animals (e.g. healthy flocks or herds).</u>
	<u>22.For products manufactured from transgenic animals, traceability should be maintained in the creation of such animals from the source animals.</u>
	<u>23.Note should be taken of national requirements for animal quarters, care and quarantine⁸. Housing for animals used in production and control of biological products should be separated from production and control areas.</u>
	<u>24.For different animal species, key criteria should be defined, monitored, and recorded. These may include age, weight and health status of the animals.</u>
	<u>25.Animals, biological agents, and tests carried out should be appropriately identified to prevent any risk of mix up and to control all identified hazards.</u>
<u>Art. 452. Os animais empregados na produção e no controle de qualidade devem ser alojados em instalações independentes das demais áreas da empresa, que possuam sistemas independentes de ventilação.</u>	
<u>Art. 453. O projeto das instalações e os materiais de construção utilizados devem permitir a manutenção das áreas em condições higiênicas e possuir proteção contra entrada de insetos e de outros animais.</u>	
<u>Art. 454. O pessoal que trabalha com animais deve utilizar vestimentas de uso exclusivo da área.</u>	
<u>Art. 455. As instalações para o cuidado dos animais devem incluir área de isolamento para a quarentena de animais que ingressam e área adequada para armazenar os alimentos.</u>	
<u>Art. 456. Devem existir instalações adequadas para inoculação de animais.</u>	
<u>Parágrafo único. Esta atividade deve ser realizada em área separada daquelas onde há animais mortos.</u>	
<u>Art. 457. Deve existir instalação para a desinfecção das gaiolas, se possível, com esterilização por vapor.</u>	
<u>Art. 458. É necessário controlar e registrar o estado de saúde dos animais utilizados.</u>	

⁸ In the EEA, Directive 201/63/EC took effect on 1st January 2013.

<p><u>Art. 459. São necessárias precauções especiais quando se utilizam macacos na produção ou no controle de qualidade.</u></p>	
<p><u>Art. 460. O acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final de resíduos gerados por animais, inclusive dejetos e cadáveres, devem ser realizados de forma segura e seguir a regulamentação específica.</u></p>	
	<p>DOCUMENTATION</p>
	<p><u>26. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, distribution chain, method of manufacture, and controls applied, to assure an appropriate level of control including their microbiological quality.</u></p>
	<p><u>27. Some product types may require specific definition of what materials constitutes a batch, particularly somatic cells in the context of ATMPs. For autologous and donor-matched situations, the manufactured product should be viewed as a batch.</u></p>
	<p><u>28. Where human cell or tissue donors are used, full traceability is required from starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues through to confirmation of the receipt of the products at the point of use whilst maintaining the privacy of individuals and confidentiality of health related information⁹. Traceability records¹⁰ must be retained for 30 years after the expiry date of the product. Particular care should be taken to maintain the traceability of products for special use cases, such as donor-matched cells. National requirements apply to blood components when they are used as supportive or raw material in the manufacturing process of medicinal products¹¹. For ATMPs, traceability requirement regarding human cells including haematopoietic cells must comply with the principles laid down in national legislation¹². The arrangements necessary to achieve the traceability and retention period should be incorporated into technical agreements between the responsible parties.</u></p> <p style="text-align: center;">PRODUCTION</p>
	<p><u>29. Given the variability inherent in many biological substances and products, steps to increase process robustness thereby reducing process variability and</u></p>

⁹ In the EEA see Article 15 of Regulation 1394/ 2007.

¹⁰ In the EEA, see ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810, 'Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal Products' for further information on traceability.

¹¹ In the EEA, these are Directives 2002/98/EC and 2005/61/EC.

¹² In the EEA, these are Directives 2004/23/EC and 2006/86/EC.

	<p>enhancing reproducibility at the different stages of the product lifecycle such as process design should be reassessed during Product Quality Reviews.</p>
	<p>30. Since cultivation conditions, media and reagents are designed to promote the growth of cells or microbial organisms, typically in an axenic state, particular attention should be paid in the control strategy to ensure there are robust steps that prevent or minimise the occurrence of unwanted bioburden and associated metabolites and endotoxins. For cell based ATMPs where production batches are frequently small the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors with various health status should be controlled under defined procedures and requirements.</p>
	<p>STARTING MATERIALS</p> <p>31. The source, origin and suitability of biological starting and raw materials (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, growth factors) should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly understood and assessed under the principles of QRM. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. The identification of all starting materials should be in compliance with the requirements appropriate to its stage of manufacture. For biological medicinal products further guidance can be found in Part I and Annex 8 and for biological substances in Part II.</p>
	<p>32. The risk of contamination of starting materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on TSE. Materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used in media fill experiments and lubricants that may contact the product) must also be taken into account.</p>
	<p>33. Given that the risks from the introduction of contamination and the consequences to the product is the same irrespective of the stage of manufacture, establishment of a control strategy to protect the product and the preparation of solutions, buffers and other additions should be based on the principles and guidance contained in the appropriate sections of Annex 1. The controls required for the quality of starting materials and on the aseptic manufacturing process, particularly for cell-based products, where final sterilisation is generally</p>

	<p>not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, assume greater importance. Where an MA or CTA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.</p>
	<p>34. Where sterilization of starting materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation and filtration).</p>
	<p>35. Reduction in bioburden associated with procurement of living tissues and cells may require the use of other measures such as antibiotics at early manufacturing stages. This should be avoided, but where it is necessary their use should be justified and carefully controlled, they should be removed from the manufacturing process at the stage specified in the MA or CTA.¹³</p>
	<p>36. For human tissues and cells used as starting materials for biological medicinal products:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Their procurement, donation and testing is regulated in some countries¹⁴. Such supply sites must hold appropriate approvals from the national competent authority(ies) which should be verified as part of starting material supplier management. (b) Where such human cells or tissues are imported they must meet equivalent national standards of quality and safety¹⁵. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national legislation¹⁶. (c) There may be some instances where processing of cells and tissues used as starting materials for biological medicinal products will be conducted at tissue establishments, e.g. to derive early cell lines or banks prior to establishing a Master Cell Bank, MCB¹⁷.

¹³ Some situations in which antibiotic use may be justified include maintenance of plasmids in expression systems and in fermentation. Generally, antibiotics used in humans should be avoided because of the potential development of antibiotic resistant strains. Additionally, the use of antibiotics is not an effective mechanism to control microbial contamination.

¹⁴ In the EEA, this is Directive 2004/23/EC and its Commission directives.

¹⁵ In the EEA, they must be equivalent to those laid down in Directive 2004/23/EC.

¹⁶ In the EEA, this is Directive 2006/86/EC.

¹⁷ In the EEA, such processing steps, are under the scope of 2004/23/EC and the Responsible Person (RP).

(d) Tissue and cells are released by the Responsible Person in the tissue establishment before shipment to the medicinal product manufacturer, after which normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.

(e) The transport of human tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.

(f) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues, should be maintained.

A technical agreement should be in place between the responsible parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, Sponsors, MA Holder) which defines responsibilities of each party, including the RP

37. With regard to gene therapy¹⁸:

(g) For products consisting of viral vectors, the starting materials are the components from which the viral vector is obtained, i.e. the master virus seed or the plasmids to transfect the packaging cells and the MCB of the packaging cell line.

(h) For products consisting of plasmids, non-viral vectors and genetically modified micro-organisms other than viruses or viral vectors, the starting materials are the components used to generate the producing cell, i.e. the plasmid, the host bacteria and

¹⁸ In the EEA, see details in section 3.2 of Directive 2009/120/EC.

	<p><u>the MCB of the recombinant microbial cells.</u></p> <p>(i) <u>For genetically modified cells, the starting materials are the components used to obtain the genetically modified cells, i.e. the starting materials to manufacture the vector and the human or animal cell preparations.</u></p> <p>(j) <u>The principles of GMP apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid used for gene transfer.</u></p>
	<p><u>38. Where human or animal cells are used in the manufacturing process as feeder cells, appropriate controls over the sourcing, testing, transport and storage should be in place¹⁹, including compliance with national requirements for human cells.</u></p>
	<p><u>SEED LOT AND CELL BANK SYSTEM</u></p>
	<p><u>39. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological medicinal substances and products obtained by microbial culture, cell culture or propagation in embryos and animals should be based on a system of master and working virus seed lots and/or cell banks. Such a system may not be applicable to all types of ATMPs.</u></p>
	<p><u>40. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the drug substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.</u></p>
	<p><u>41. As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, should be performed under circumstances which are demonstrably appropriate. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons. For stages prior to the master seed or cell bank generation, where only the principles of GMP may be applied, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic</u></p>

¹⁹ In the EEA, this includes compliance with Directive 2004/23 EC for human cells.

	<p><u>development if applicable. For vaccines the requirements of pharmacopoeial monographs</u></p>
	<p><u>42.Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed. This should include adequate characterization and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.</u></p>
	<p><u>43.Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers). Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross contamination.</u></p>
	<p><u>44.Cell based medicinal products are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes should be covered by a validation protocol.</u></p>
	<p><u>45.Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be recorded continuously and, where used, the liquid nitrogen level monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.</u></p>
	<p><u>46.It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.</u></p>

	47.The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.
	<u>OPERATING PRINCIPLES</u>
	48.Change management should, on a periodic basis, take into account the effects, including cumulative effects of changes (e.g. to the process) on the quality of the final product.
	49.Critical operational (process) parameters, or other input parameters which affect product quality, need to be identified, validated, documented and be shown to be maintained within requirements.
	50.A control strategy for the entry of articles and materials into production areas should be based on QRM principles to minimise the risk of contamination. For aseptic processes, heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should preferably do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air lock with interlocked doors where they are subject to effective surface sanitisation procedures. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are multiple wrappings, as appropriate to the number of stages of entry to the clean area, and enter through an airlock with the appropriate surface sanitisation precautions.
	51.The growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use. If possible, media should be sterilized in situ. Inline sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents etc. to fermenters should be used where possible.
	52.Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place.
TÍTULO V	53.Continuous monitoring of some production processes (e.g. fermentation) may be necessary; such data should form part of the batch record. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.

	54. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to minimise cross-contamination is necessary.
	55. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the decontamination process may be validated with one representative strain, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.
	56. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potentially hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.
	57. The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated ²⁰ .
	58. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.
	59. For products that are inactivated by the addition of a reagent (e.g. micro-organisms in the course of vaccine manufacture) the process should ensure the complete inactivation of live organism. In addition to the thorough mixing of culture and inactivant, consideration should be given to contact of all product-contact surfaces exposed to live culture and, where required, the transfer to a second vessel.
	60. A wide variety of equipment is used for chromatography. QRM principles should be used to devise the control strategy on matrices, the housings and associated equipment when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span and sanitization or sterilization methods of columns should be defined.
	61. Where ionising radiation is used in the manufacture of medicinal products, Annex 12 should be consulted for further guidance.

²⁰ In the EEA, see CHMP guidance.

	62. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling where the final products or intermediates represent a special risk and procedures to deal with any leaks or spillages. Filling and packaging operations need to have procedures in place to maintain the product within any specified limits, e.g. time and/or temperature.
	63. Activities in handling containers, which have live biological agents, must be performed in such a way to prevent the contamination of other products or egress of the live agents into the work environment or the external environment. This risk assessment should take into consideration the viability of such organisms and their biological classification.
	64. Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific products or signifying the use of genetic engineering of the contents on the primary container and secondary packaging. In the case of products used for autologous use, the unique patient identifier and the statement “for autologous use only” should be indicated on the immediate label.
	65. The compatibility of labels with ultra-low storage temperatures, where such temperatures are used, should be verified.
	66. Where donor and/or animal health information becomes available after procurement, which affects product quality, it should be taken into account in recall procedures.
	QUALITY CONTROL
	67. In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products than for conventional products. In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.
	68. Where intermediates can be stored for extended periods of time (days, weeks or longer), consideration should be given to the inclusion of final product batches made from materials held for their maximum in-process periods in the on-going stability programme.
	69. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the MA or CTA, a modified testing and

	<p>sample retention strategy may be developed and documented</p>
	<p>70. For cell-based ATMPs, sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and to be able to detect fastidious organisms where appropriate.</p>
	<p>71. For products with a short shelf life, which need batch certification before completion of all end product quality control tests (e.g. sterility tests) a suitable control strategy must be in place. Such controls need to be built on enhanced understanding of product and process performance and take into account the controls and attributes of input materials. The exact and detailed description of the entire release procedure, including the responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data is essential. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system must be in place including records kept in a manner which permit trend evaluation. Where end product tests are not possible due to their short shelf life, alternative methods of obtaining equivalent data to permit batch certification should be considered (e.g. rapid microbiological methods). The procedure for batch certification and release may be carried out in two or more stages - before and after full end process analytical test results are available:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Assessment by designated person(s) of batch processing records and results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from normal procedures and the available analytical results for review and conditional certification by the Responsible Person. b) Assessment of the final analytical tests and other information available before end product dispatch for final product certification by the Responsible Person. c) A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after product dispatch. Such events should be fully investigated and the relevant corrective and preventative actions taken to prevent recurrence documented. <p>A procedure should describe those measures which will be taken by the Responsible Person if unsatisfactory test results are obtained after dispatch.</p>

VALIDAÇÃO	
CAPÍTULO I	Annex 15
INTRODUÇÃO	Qualification and Validation
<p>Art. 461. A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo um elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo em particular.</p>	<p>PRINCIPLE <u>This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the facilities, equipment, utilities and processes used for the manufacture of medicinal products and may also be used as supplementary optional guidance for active substances without introduction of additional requirements to Part II. It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed. Computerised systems used for the manufacture of medicinal products should also be validated according to the requirements of Annex 11. The relevant concepts and guidance presented in ICH Q8, Q9, Q10 and Q11 should also be taken into account.</u></p>
	<p>Process Validation 5.1 The requirements and principles outlined in this section are applicable to the manufacture of all pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes, site transfers and ongoing process verification. It is implicit in this annex that a robust product development process is in place to enable successful process validation. 5.2 Section 5 should be used in conjunction with relevant guidelines on Process Validation1. 5.2.1 A guideline on Process Validation is intended to provide guidance on the information and data to be provided in the regulatory submission only. However GMP requirements for process validation continue throughout the lifecycle of the process 5.2.2 This approach should be applied to link product and process development. It will ensure validation of the commercial manufacturing process and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production. 5.3 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme wherever possible prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach. 5.4 Process validation of new products should cover all intended marketed strengths and sites of manufacture. Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate ongoing verification programme. 5.5 For the process validation of products, which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use</p>

of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/ container types may also use a bracketing approach if justified.

5.6 For the site transfer of legacy products, the manufacturing process and controls must comply with the marketing authorisation and meet current standards for marketing authorisation for that product type. If necessary, variations to the marketing authorisation should be submitted.

5.7 Process validation should establish whether all quality attributes and process parameters, which are considered important for ensuring the validated state and acceptable product quality, can be consistently met by the process. The basis by which process parameters and quality attributes were identified as being critical or non-critical should be clearly documented, taking into account the results of any risk assessment activities.

5.8 Normally batches manufactured for process validation should be the same size as the intended commercial scale batches and the use of any other batch sizes should be justified or specified in other sections of the GMP guide.

5.9 Equipment, facilities, utilities and systems used for process validation should be qualified. Test methods should be validated for their intended use.

5.10 For all products irrespective of the approach used, process knowledge from development studies or other sources should be accessible to the manufacturing site, unless otherwise justified, and be the basis for validation activities.

5.11 For process validation batches, production, development, or other site transfer personnel may be involved. Batches should only be manufactured by trained personnel in accordance with GMP using approved documentation. It is expected that production personnel are involved in the manufacture of validation batches to facilitate product understanding.

5.12 The suppliers of critical starting and packaging materials should be qualified prior to the manufacture of validation batches; otherwise a justification based on the application of quality risk management principles should be documented.

5.13 It is especially important that the underlying process knowledge for the design space justification (if used) and for development of any mathematical models (if used) to confirm a process control strategy should be available.

5.14 Where validation batches are released to the market this should be pre-defined. The conditions under which they are produced should fully comply with GMP, with the validation acceptance criteria, with any continuous process verification criteria (if used) and with the marketing authorisation or clinical trial authorisation.

5.15 For the process validation of investigational medicinal products (IMP), please refer to Annex 13.

§ 1º Os princípios básicos da garantia da qualidade têm como objetivo a produção de produtos adequados ao uso pretendido. Estes princípios são:

I - a qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projetadas e definidas para o produto;

II - a qualidade não pode ser inspecionada ou testada no produto; e

<p><u>III - cada etapa crítica do processo de fabricação deve ser validada. Outras etapas do processo devem estar sob controle para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade.</u></p>	
<p><u>§ 2º A validação de processos e sistemas é fundamental para se atingir os objetivos. É por meio do projeto e validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações.</u></p>	
<p><u>§ 3º A documentação associada à validação deve incluir:</u></p>	
<p><u>I - Procedimentos Operacionais Padrão (POP);</u></p>	
<p><u>II - especificações;</u></p>	
<p><u>III - Plano Mestre de Validação (PMV);</u></p>	
<p><u>IV - protocolos e relatórios de qualificação; e</u></p>	
<p><u>V - protocolos e relatórios de validação.</u></p>	
<p style="text-align: center;"><u>CAPÍTULO II</u></p>	
<p style="text-align: center;"><u>RELACÃO ENTRE VALIDACÃO E QUALIFICACÃO</u></p>	
<p><u>Art. 462. A validação e a qualificação são essencialmente componentes de mesmo conceito.</u></p>	
<p><u>§ 1º O termo qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação aplicada a processos.</u></p>	
<p><u>§ 2º A qualificação constitui-se uma parte da validação.</u></p>	
<p style="text-align: center;"><u>CAPÍTULO III</u></p>	
<p style="text-align: center;"><u>VALIDACÃO</u></p>	
	<p>(...) General. Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach. Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from sources outside of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.</p>
	<p>1. ORGANISING AND PLANNING FOR QUALIFICATION AND VALIDATION 1.1 All qualification and validation activities should be planned and take the life cycle of facilities, equipment, utilities, process and product into consideration. (...) 1.3 Qualification/validation personnel should report as defined in the pharmaceutical quality system although this</p>

	<p>may not necessarily be to a quality management or a quality assurance function. However, there should be appropriate quality oversight over the whole validation life cycle.</p> <p>1.4 The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent document. (...)</p> <p>1.6 For large and complex projects, planning takes on added importance and separate validation plans may enhance clarity</p> <p>1.7 A quality risk management approach should be used for qualification and validation activities. In light of increased knowledge and understanding from any changes during the project phase or during commercial production, the risk assessments should be repeated, as required. The way in which risk assessments are used to support qualification and validation activities should be clearly documented.</p> <p>1.8 Appropriate checks should be incorporated into qualification and validation work to ensure the integrity of all data obtained.</p>
Seção I	
Abordagens para Validação	
<u>Art. 463. Existem duas abordagens básicas para a validação – uma baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva) e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva).</u>	<p>5.3 Manufacturing processes may be developed using a traditional approach or a continuous verification approach. However, irrespective of the approach used, processes must be shown to be robust and ensure consistent product quality before any product is released to the market. Manufacturing processes using the traditional approach should undergo a prospective validation programme wherever possible prior to certification of the product. Retrospective validation is no longer an acceptable approach.</p>
<u>§ 1º Sempre que possível, a validação prospectiva é preferível.</u>	
<u>§ 2º A validação retrospectiva não é mais encorajada e não é aplicável à fabricação de produtos estéreis.</u>	<p>GENERAL (...) Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach.</p>
<u>Art. 464. A validação concorrente e a validação prospectiva podem incluir:</u>	
	<p>Concurrent validation</p> <p>5.16 In exceptional circumstances, where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts and concurrent validation could be used. However, the decision to carry out concurrent validation must be justified, documented in the VMP for visibility and approved by authorised personnel.</p> <p>5.17 Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the Authorised Person prior to certification of the batch.</p>
	<p>Traditional process validation</p> <p>5.18 In the traditional approach, a number of batches of the finished product are manufactured under routine conditions to confirm reproducibility.</p> <p>5.19 The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management</p>

	<p>principles, allow the normal range of variation and trends to be established and provide sufficient data for evaluation. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.</p> <p>5.20 Without prejudice to 5.19, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used and whether similar products or processes are already used at the site. An initial validation exercise with three batches may need to be supplemented with further data obtained from subsequent batches as part of an on-going process verification exercise.</p> <p>5.21 A process validation protocol should be prepared which defines the critical process parameters (CPP), critical quality attributes (CQA) and the associated acceptance criteria which should be based on development data or documented process knowledge.</p>
	<p>Continuous process verification</p> <p>5.23 For products developed by a quality by design approach, where it has been scientifically established during development that the established control strategy provides a high degree of assurance of product quality, then continuous process verification can be used as an alternative to traditional process validation.</p> <p>5.24 The method by which the process will be verified should be defined. There should be a science based control strategy for the required attributes for incoming materials, critical quality attributes and critical process parameters to confirm product realisation. This should also include regular evaluation of the control strategy. Process Analytical Technology and multivariate statistical process control may be used as tools. Each manufacturer must determine and justify the number of batches necessary to demonstrate a high level of assurance that the process is capable of consistently delivering quality product.</p> <p>5.25 The general principles laid down in 5.1 – 5.14 above still apply.</p>
	<p>Hybrid approach</p> <p>5.26 A hybrid of the traditional approach and continuous process verification could be used where there is a substantial amount of product and process knowledge and understanding which has been gained from manufacturing experience and historical batch data.</p> <p>5.27 This approach may also be used for any validation activities after changes or during ongoing process verification even though the product was initially validated using a traditional approach.</p> <p>Ongoing Process Verification during Lifecycle</p> <p>5.28 Paragraphs 5.28-5.32 are applicable to all three approaches to process validation mentioned above, i.e. traditional, continuous and hybrid.</p> <p>5.29 Manufacturers should monitor product quality to ensure that a state of control is maintained throughout the product lifecycle with the relevant process trends evaluated.</p> <p>5.30 The extent and frequency of ongoing process verification should be reviewed periodically. At any point throughout the product lifecycle, it may be appropriate to</p>

	<p>modify the requirements taking into account the current level of process understanding and process performance.</p> <p>5.31 Ongoing process verification should be conducted under an approved protocol or equivalent documents and a corresponding report should be prepared to document the results obtained. Statistical tools should be used, where appropriate, to support any conclusions with regard to the variability and capability of a given process and ensure a state of control.</p> <p>5.32 Ongoing process verification should be used throughout the product lifecycle to support the validated status of the product as documented in the Product Quality Review. Incremental changes over time should also be considered and the need for any additional actions, e.g. enhanced sampling, should be assessed.</p>
I - testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes;	
II - simulação das condições do processo;	
III - testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo; e	
IV - controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.	
Seção II	
<u>Escopo da Validação</u>	2. DOCUMENTATION, INCLUDING VMP
Art. 465. Deve haver um sistema eficiente e apropriado, incluindo estrutura organizacional e da documentação, pessoal suficiente e recursos financeiros para a realização da validação no prazo previsto.	2.1 Good documentation practices are important to support knowledge management throughout the product lifecycle.
Parágrafo único. A Gerência e as pessoas responsáveis pela Garantia da Qualidade devem estar envolvidas.	2.2 All documents generated during qualification and validation should be approved and authorised by appropriate personnel as defined in the pharmaceutical quality system.
Art. 466. Os responsáveis pela realização da validação devem possuir experiência e qualificação apropriadas e representar diferentes departamentos dependendo do trabalho de validação a ser realizado.	1.2 Qualification and validation activities should only be performed by suitably trained personnel who follow approved procedures.
	2.3 The inter-relationship between documents in complex validation projects should be clearly defined.
Art. 467. Deve haver um programa específico para as atividades de validação.	
Art. 468. A validação deve ser realizada de um modo estruturado, de acordo com procedimentos e protocolos documentados.	2.4 Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.
Art. 469. A validação deve ser realizada:	

<u>I - para instalações, equipamentos, utilidades (ex: água, ar, ar comprimido, vapor), sistemas, processos e procedimentos;</u>	
<u>II - em intervalos periódicos; e</u>	
<u>III - quando mudanças maiores forem introduzidas.</u>	
<u>Parágrafo único. Requalificações ou revalidações periódicas podem ser substituídas, quando apropriado, pela avaliação periódica dos dados e informações.</u>	
<u>Art. 470. A validação deve ser realizada de acordo com protocolos escritos.</u>	
<u>Parágrafo único. Ao final, deve ser elaborado um relatório da validação.</u>	
<u>Art. 471. A validação deve ser conduzida durante um período de tempo, por exemplo, até que sejam avaliados no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) para demonstrar a consistência do processo. Situações de “pior caso” devem ser consideradas.</u>	
<u>Art. 472. Deve haver uma clara distinção entre controle em processo e validação.</u>	
<u>Parágrafo único. O controle em processo abrange testes realizados durante a produção de cada lote de acordo com especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento, com o objetivo de monitorar o processo continuamente.</u>	
<u>Art. 473. Quando uma nova fórmula ou método de fabricação é adotado, devem ser tomadas medidas para demonstrar a sua adequabilidade ao processo de rotina.</u>	
<u>Parágrafo único. O processo definido, utilizando materiais e equipamentos especificados, deve resultar em rendimento consistente de um produto de qualidade requerida.</u>	
<u>Art. 474. Os fabricantes devem identificar o que é necessário validar para provar que os aspectos críticos de suas operações estão sob controle.</u>	
<u>§ 1º Mudanças significativas nas instalações, equipamentos, sistemas e processos que possam afetar a qualidade do produto devem ser validadas.</u>	
<u>§ 2º Uma avaliação de risco deve ser utilizada para determinar o escopo e a extensão da validação.</u>	GENERAL A quality risk management approach should be applied throughout the lifecycle of a medicinal product. As part of a quality risk management system, decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a

	justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes.
	<p>6. VERIFICATION OF TRANSPORTATION</p> <p>6.1 Finished medicinal products, investigational medicinal products, bulk product and samples should be transported from manufacturing sites in accordance with the conditions defined in the marketing authorisation, the approved label, product specification file or as justified by the manufacturer.</p> <p>6.2 It is recognised that verification of transportation may be challenging due to the variable factors involved however, transportation routes should be clearly defined. Seasonal and other variations should also be considered during verification of transport.</p> <p>6.3 A risk assessment should be performed to consider the impact of variables in the transportation process other than those conditions which are continuously controlled or monitored, e.g. delays during transportation, failure of monitoring devices, topping up liquid nitrogen, product susceptibility and any other relevant factors.</p> <p>6.4 Due to the variable conditions expected during transportation, continuous monitoring and recording of any critical environmental conditions to which the product may be subjected should be performed, unless otherwise justified.</p>
	<p>7. VALIDATION OF PACKAGING</p> <p>7.1 Variation in equipment processing parameters especially during primary packaging may have a significant impact on the integrity and correct functioning of the pack, e.g. blister strips, sachets and sterile components; therefore primary and secondary packaging equipment for finished and bulk products should be qualified.</p> <p>7.2 Qualification of the equipment used for primary packing should be carried out at the minimum and maximum operating ranges defined for the critical process parameters such as temperature, machine speed and sealing pressure or for any other factors.</p>
<u>CAPÍTULO IV</u>	
<u>QUALIFICAÇÃO</u>	
<u>Art. 475. A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida.</u>	
<u>Parágrafo único. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de projeto das instalações, equipamentos e utilidades.</u>	
<u>Art. 476. Dependendo da função e operação do equipamento, utilidade ou sistema, em determinadas situações, somente se fazem necessárias a qualificação de instalação (QI) e a qualificação de operação (QO), assim como a operação correta do equipamento, utilidades ou sistemas pode ser considerada um indicador suficiente de seu desempenho (QD).</u>	
<u>Parágrafo único. Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos à manutenção preventiva.</u>	

Art. 477. Os principais equipamentos, bem como as utilidades e sistemas críticos, necessitam da qualificação de instalação (QI), de operação (QO) e de desempenho (QD).

8. QUALIFICATION OF UTILITIES

8.1 The quality of steam, water, air, other gases etc. should be confirmed following installation using the qualification steps described in section 3 above.

8.2 The period and extent of qualification should reflect any seasonal variations, if applicable, and the intended use of the utility.

8.3 A risk assessment should be carried out where there may be direct contact with the product, e.g. heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems, or indirect contact such as through heat exchangers to mitigate any risks of failure.

9. VALIDATION OF TEST METHODS

9.1 All analytical test methods used in qualification, validation or cleaning exercises should be validated with an appropriate detection and quantification limit, where necessary, as defined in Chapter 6 of the PIC/S GMP guide Part I.

9.2 Where microbial testing of product is carried out, the method should be validated to confirm that the product does not influence the recovery of microorganisms.

9.3 Where microbial testing of surfaces in clean rooms is carried out, validation should be performed on the test method to confirm that sanitising agents do not influence the recovery of microorganisms.

10. CLEANING VALIDATION

10.1 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected.

10.2 A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach.

10.3 It is recognised that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.

10.4 Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.

10.5 For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.

10.6 Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation². The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.

10.6.1 Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.

10.6.2 If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.

10.7 The risk presented by microbial and endotoxin contamination should be considered during the development of cleaning validation protocols.

10.8 The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.

10.9 Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises.

10.10 Where a worst case product approach is used as a cleaning validation model, a scientific rationale should be provided for the selection of the worst case product and the impact of new products to the site assessed. Criteria for determining the worst case may include solubility, cleanability, toxicity, and potency.

10.11 Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.

10.12 Sampling should be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the sampling methods used.

10.13 The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated.

10.14 Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in chapters 3 and 5 of the PIC/S GMP Guide.

10.15 Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.

CAPÍTULO V

CALIBRAÇÃO E VERIFICAÇÃO

Art. 478. A calibração e verificação de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos, utilizados na produção e controle de qualidade, devem ser realizadas em intervalos regulares.

<u>Art. 479. O pessoal responsável pela realização da calibração e manutenção preventiva deve possuir treinamento e qualificação apropriados.</u>	
<u>Art. 480. Um programa de calibração deve estar disponível e deve fornecer informações tais como padrões de calibração e limites, pessoas designadas, intervalos de calibração, registros e ações a serem adotadas quando forem identificados problemas.</u>	
<u>Art. 481. Os padrões utilizados em calibração devem ser rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração.</u>	
<u>Art. 482. Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos calibrados devem ser etiquetados, codificados ou de alguma forma identificados para indicar o status de calibração e a data da próxima recalibração.</u>	
<u>Art. 483. Quando o equipamento, o instrumento ou outro aparelho não for utilizado por certo período de tempo, seu estado de funcionamento e calibração devem ser verificados antes do uso com intuito de demonstrar satisfatoriedade.</u>	
<u>CAPÍTULO VI</u>	
<u>PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO</u>	
<u>Art. 484. O PMV deve conter os elementos chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo:</u>	1.5 The VMP or equivalent document should define the qualification/validation system and include or reference information on at least the following:
<u>I - uma política de validação;</u>	i. Qualification and Validation policy;
<u>II - estrutura organizacional das atividades de validação;</u>	ii. The organisational structure including roles and responsibilities for qualification and validation activities;
<u>III - sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados (situação atual e programação);</u>	iii. Summary of the facilities, equipment, systems, processes on site and the qualification and validation status;
<u>IV - modelos de documentos (ex: modelo de protocolo e de relatório) ou referência a eles;</u>	
<u>V - planejamento e cronograma;</u>	
<u>VI - controle de mudanças; e</u>	iv. Change control and deviation management for qualification and validation ;
	<u>v. Guidance on developing acceptance criteria;</u>
<u>VII - referências a outros documentos existentes.</u>	vi. References to existing documents;
	<u>vii. The qualification and validation strategy, including requalification, where applicable.</u>
<u>CAPÍTULO VII</u>	
<u>PROTOCOLOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO</u>	

Art. 485. Devem existir protocolos de <u>qualificação e validação</u> que descrevam os estudos a serem conduzidos.	
Art. 486. Os protocolos devem incluir, no mínimo, as seguintes informações:	5.22 Process validation protocols should include, but are not limited to the following:
I - objetivos do estudo;	i. A short description of the process and a reference to the respective Master Batch Record; <u>iii. Summary of the COAs to be investigated;</u> <u>iv. Summary of CPPs and their associated limits;</u>
II - local/planta onde será conduzido o estudo;	
III - responsabilidades;	ii. Functions and responsibilities;
IV - descrição dos procedimentos a serem seguidos;	v. Summary of other (non-critical) attributes and parameters which will be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons for their inclusion;
V - equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes;	vi. List of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status;
VI - tipo de validação;	vii. List of analytical methods and method validation, as appropriate;
VII - processos e/ou parâmetros;	viii. Proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected;
VIII - amostragem, testes e requisitos de monitoramento; e	ix. Additional testing to be carried out, with acceptance criteria; x. Sampling plan and the rationale behind it; <u>xi. Methods for recording and evaluating results;</u>
<u>IX - critérios de aceitação.</u>	xii. Process for release and certification of batches (if applicable).
Art. 487. Deve haver uma descrição de como os resultados dos estudos de <u>qualificação e validação</u> serão analisados.	
Art. 488. O protocolo deve estar aprovado antes do início da <u>validação propriamente dita</u> . Qualquer <u>mudança no protocolo</u> deve ser aprovada antes de ser adotada.	
<u>CAPÍTULO VIII</u>	
<u>RELATÓRIOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO</u>	
Art. 489. Devem ser elaborados relatórios das <u>qualificações e validações realizadas</u> .	
Art. 490. Os relatórios devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, o objetivo do estudo, bem como fazer referência ao <u>protocolo, detalhes de materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados e ainda, os procedimentos e métodos que foram utilizados.</u>	
	<u>2.5 Qualification documents may be combined together, where appropriate, e.g. installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ).</u>

<u>Art. 491. Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos.</u>	
	<u>2.6 Where validation protocols and other documentation are supplied by a third party providing validation services, appropriate personnel at the manufacturing site should confirm suitability and compliance with internal procedures before approval. Vendor protocols may be supplemented by additional documentation/test protocols before use.</u>
<u>§ 1º Os resultados devem atender aos critérios de aceitação.</u>	
<u>§ 2º Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa.</u>	<u>2.7 Any significant changes to the approved protocol during execution, e.g. acceptance criteria, operating parameters etc., should be documented as a deviation and be scientifically justified.</u> 2.8 Results which fail to meet the pre-defined acceptance criteria should be recorded as a deviation, and be fully investigated according to local procedures. Any implications for the validation should be discussed in the report.
<u>§ 3º Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados.</u>	
<u>§ 4º Quando necessário, devem ser conduzidos estudos adicionais.</u>	
<u>Art. 492. Os Departamentos responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação devem aprovar o relatório completo.</u>	
<u>Art. 493. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação e/ou validação foi considerada bem sucedida.</u>	2.9 The review and conclusions of the validation should be reported and the results obtained summarised against the acceptance criteria. Any subsequent changes to acceptance criteria should be scientifically justified and a final recommendation made as to the outcome of the validation.
<u>Art. 494. A Garantia da Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. O critério de aprovação deve estar de acordo com o sistema de garantia da qualidade da empresa.</u>	2.10 A formal release for the next stage in the qualification and validation process should be authorised by the relevant responsible personnel either as part of the validation report approval or as a separate summary document. <u>Conditional approval to proceed to the next qualification stage can be given where certain acceptance criteria or deviations have not been fully addressed and there is a documented assessment that there is no significant impact on the next activity.</u>
<u>Art. 495. Quaisquer desvios encontrados durante o processo de validação devem ser investigados e documentados. Podem ser necessárias ações corretivas.</u>	
<u>CAPÍTULO IX</u>	3. QUALIFICATION STAGES FOR EQUIPMENT, FACILITIES, UTILITIES AND SYSTEMS.
<u>ESTÁGIOS DA QUALIFICAÇÃO</u>	3.1 Qualification activities should consider all stages from <u>initial development of the user requirements specification through to the end of use of the equipment, facility, utility or system. The main stages and some suggested criteria (although this depends on individual project circumstances and may be different) which could be included in each stage are indicated below:</u>

	<p>User requirements specification (URS) <u>3.2 The specification for equipment, facilities, utilities or systems should be defined in a URS and/or a functional specification. The essential elements of quality need to be built in at this stage and any GMP risks mitigated to an acceptable level. The URS should be a point of reference throughout the validation life cycle.</u></p>
Art. 496. <u>Existem quatro estágios de qualificação:</u>	
I - qualificação de projeto (QP);	
II - qualificação de instalação (QI);	
III - qualificação de operação (QO); e	
IV - qualificação de desempenho (QD).	
Art. 497. <u>Todos os procedimentos para operação, manutenção e calibração devem ser preparados durante a qualificação.</u>	
Art. 498. <u>Devem ser realizados treinamentos dos operadores e os registros devem ser mantidos.</u>	
Seção I	
Qualificação de Projeto	
Art. 499. <u>A qualificação de projeto deve fornecer evidências documentadas de que as especificações do projeto foram atendidas de acordo com os requerimentos do usuário e as Boas Práticas de Fabricação.</u>	<p>Design qualification (DQ) 3.3 The next element in the qualification of equipment, facilities, utilities, or systems is DQ where the compliance of the design with GMP should be demonstrated</p>
	<p>Factory acceptance testing (FAT) /Site acceptance testing (SAT) 3.4 Equipment, especially if incorporating novel or complex technology, may be evaluated, if applicable, at the vendor prior to delivery. 3.5 Prior to installation, equipment should be confirmed to comply with the URS/ functional specification at the vendor site, if applicable. 3.6 Where appropriate and justified, documentation review and some tests could be performed at the FAT or other stages without the need to repeat on site at IQ/OQ if it can be shown that the functionality is not affected by the transport and installation. 3.7 FAT may be supplemented by the execution of a SAT following the receipt of equipment at the manufacturing site.</p>
Seo II	
Qualificação de Instalação	<p>Installation qualification (IQ) 3.8 IQ should be performed on equipment, facilities, utilities, or systems. 3.9 IQ should include, but is not limited to the following: i. Verification of the correct installation of components, instrumentation, equipment, pipe work and services against the engineering drawings and specifications; ii. <u>Verification of the correct installation against pre-defined criteria;</u> iii. <u>Collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;</u></p>
Art. 500. A qualificação de instalação deve fornecer evidências documentadas de que a instalação foi finalizada de forma satisfatória.	
Art. 501. Especificações de compra, desenhos, manuais, listas de partes dos equipamentos e detalhes do fornecedor devem ser verificados durante a qualificação de instalação.	

Art. 502. Instrumentos de controle e medidas devem ser calibrados.	iv. Calibration of instrumentation; v. Verification of the materials of construction.
<u>Seção III</u>	
<u>Qualificação de Operação</u>	Operational qualification (OQ)
	<u>3.10 OQ normally follows IQ but depending on the complexity of the equipment, it may be performed as a combined Installation/Operation Qualification (IOQ).</u>
<u>Art. 503. A qualificação operacional deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes operam de acordo com as especificações operacionais.</u>	
<u>Art. 504. Os testes devem ser desenhados para demonstrar operação satisfatória nas faixas normais de operação, bem como nos limites de suas condições operacionais (incluindo condições de pior caso).</u>	3.11 OQ should include but is not limited to the following: i. Tests that have been developed from the knowledge of processes, systems and equipment to ensure the system is operating as designed; ii. Tests to confirm upper and lower operating limits, and/or “worst case” conditions.
	<u>3.12 The completion of a successful OQ should allow the finalisation of standard operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements.</u>
<u>Art. 505. Os controles de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados.</u>	
<u>Art. 506. As medidas realizadas de acordo com uma abordagem estatística devem ser minuciosamente descritas.</u>	
<u>Seção IV</u>	
<u>Qualificação de Desempenho</u>	Performance qualification (PQ)
	<u>3.13 PQ should normally follow the successful completion of IQ and OQ. However, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ or Process Validation.</u>
<u>Art. 507. A qualificação de desempenho deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes demonstrem desempenho consistente de acordo com as especificações de uso em rotina.</u>	
	<u>3.14 PQ should include, but is not limited to the following:</u> <u>i. Tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product proven to have equivalent behaviour under normal operating conditions with worst case batch sizes. The frequency of sampling used to confirm process control should be justified;</u> <u>ii. Tests should cover the operating range of the intended process, unless documented evidence from the development phases confirming the operational ranges is available.</u>
<u>Art. 508. Os resultados dos testes devem ser coletados durante um período de tempo para demonstrar consistência.</u>	
<u>Seção V</u>	
<u>Requalificação</u>	4. RE-QUALIFICATION

<u>Art. 509. A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido.</u>	4.2 Where re-qualification is necessary and performed at a specific time period, the period should be justified and the criteria for evaluation defined.
<u>Parágrafo único. A frequência de requalificação pode ser determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.</u>	
<u>Art. 510. Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos).</u>	4.1 Equipment, facilities, utilities and systems should be evaluated at an appropriate frequency to confirm that they remain in a state of control.
<u>Parágrafo único. Pode haver um programa de revisão periódica para os equipamentos que forneça suporte para a avaliação da periodicidade da requalificação.</u>	
<u>Art. 511. A necessidade de requalificação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.</u>	4.2 (...) Furthermore, the possibility of small changes over time should be assessed.
<u>Seção VI</u>	
<u>Revalidação</u>	
<u>Art. 512. Processos e procedimentos devem ser submetidos à revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.</u>	
<u>Art. 513. A necessidade de revalidação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.</u>	
<u>Art. 514. A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido.</u>	
<u>Art. 515. A frequência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódica).</u>	
<u>Seção VII</u>	
<u>Revalidação Periódica</u>	
<u>Art. 516. Devem ser realizadas revalidações periódicas, para verificar mudanças no processo que podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou pelo desgaste dos equipamentos.</u>	
<u>Art. 517. Quando uma revalidação periódica for realizada, os seguintes documentos devem ser considerados:</u>	
<u>I - fórmula mestra e especificações;</u>	

<u>II - procedimentos operacionais;</u>	
<u>III - registros (ex., registros de calibração, manutenção e limpeza); e</u>	
<u>IV - métodos analíticos.</u>	
<u>Seção VIII</u>	
<u>Revalidação após Mudanças</u>	
<u>Art. 518. A revalidação após mudança deve ser realizada quando a mudança puder afetar o processo, procedimento, qualidade do produto e/ou as características do produto.</u>	
<u>Parágrafo único. A revalidação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.</u>	
<u>Art. 519. A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança.</u>	
<u>Art. 520. As mudanças não devem afetar adversamente a qualidade do produto ou as características do processo.</u>	
<u>Art. 521. As mudanças que requeiram revalidação devem ser definidas no plano de validação e podem incluir:</u>	
<u>I - alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou distribuição de tamanho de partículas, que afetem o processo ou produto);</u>	
<u>II - alteração do fabricante de s-primas;</u>	
<u>III - transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações que influenciem o processo);</u>	
<u>IV - alterações do material de embalagem primária (ex: substituição de plástico por vidro);</u>	
<u>V - alterações no processo de fabricação (ex: tempos de mistura, temperaturas de secagem);</u>	
<u>VI - alterações no equipamento (ex: adição de sistemas de detecção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparatos e avarias);</u>	
<u>VII - alterações na área de produção e sistemas de suporte (ex: rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água);</u>	
<u>VIII - aparecimento de tendências de qualidade negativas;</u>	
<u>IX - aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (ex: novas tecnologias); e</u>	

<u>X - alterações em sistemas de suporte;</u>	
<u>Parágrafo único. Alterações de equipamentos que envolvam a substituição do equipamento por um equivalente normalmente não requerem revalidação. Por exemplo, uma bomba centrífuga nova que esteja substituindo um modelo mais antigo não necessariamente implica revalidação.</u>	
<u>CAPÍTULO X</u>	
<u>CONTROLE DE MUDANCAS</u>	11. CHANGE CONTROL
<u>Art. 522. A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.</u>	11.1 The control of change is an important part of knowledge management and should be handled within the pharmaceutical quality system. 11.2 Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a planned change is proposed to a starting material, product component, process, equipment, premises, product range, method of production or testing, batch size, design space or any other change during the lifecycle that may affect product quality or reproducibility.
	<u>11.3 Where design space is used, the impact on changes to the design space should be considered against the registered design space within the marketing authorisation and the need for any regulatory actions assessed.</u>
<u>Art. 523. O procedimento deve descrever as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade e a extensão da qualificação ou validação a serem realizadas.</u>	11.4 Quality risk management should be used to evaluate planned changes to determine the potential impact on product quality, pharmaceutical quality systems, documentation, validation, regulatory status, calibration, maintenance and on any other system to avoid unintended consequences and to plan for any necessary process validation, verification or requalification efforts.
<u>Art. 524. As mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação. Os registros devem ser mantidos.</u>	11.5 Changes should be authorised and approved by the responsible persons or relevant functional personnel in accordance with the pharmaceutical quality system. 11.6 Supporting data, e.g. copies of documents, should be reviewed to confirm that the impact of the change has been demonstrated prior to final approval. 11.7 Following implementation, and where appropriate, an evaluation of the effectiveness of change should be carried out to confirm that the change has been successful.
	12. GLOSSARY Definitions of terms relating to qualification and validation which are not given in other sections of the current PIC/S Guide to GMP are given below. Bracketing approach: A science and risk based validation approach such that only batches on the extremes of certain predetermined and justified design factors, e.g. strength, batch size, and/or pack size, are tested during process validation. The design assumes that validation of any intermediate levels is represented by validation of the extremes. Where a range of strengths is to be validated, bracketing could be applicable if the strengths are identical or very closely related in composition, e.g. for a tablet range made with different compression weights of a similar basic granulation, or a capsule range made

by filling different plug fill weights of the same basic composition into different size capsule shells. Bracketing can be applied to different container sizes or different fills in the same container closure system.

Change Control

A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action to ensure and document that the system is maintained in a validated state.

Cleaning Validation

Cleaning validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will reproducibly remove the previous product or cleaning agents used in the equipment below the scientifically set maximum allowable carryover level.

Cleaning verification

The gathering of evidence through chemical analysis after each batch/campaign to show that the residues of the previous product or cleaning agents have been reduced below the scientifically set maximum allowable carryover level.

Concurrent Validation

Validation carried out in exceptional circumstances, justified on the basis of significant patient benefit, where the validation protocol is executed concurrently with commercialisation of the validation batches.

Continuous process verification

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

Control Strategy:

A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10)

Critical process parameter (CPP)

A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8)

Critical quality attribute (CQA)

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an approved limit, range or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)

Design qualification (DQ)

The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.

Design Space

The multidimensional combination and interaction of input variables, e.g. material attributes, and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the

design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)

Installation Qualification (IQ)

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, comply with the approved design and the manufacturer's recommendations.

Knowledge management

A systematic approach to acquire, analyse, store and disseminate information. (ICH Q10)

Lifecycle

All phases in the life of a product, equipment or facility from initial development or use through to discontinuation of use.

Ongoing Process Verification (also known as continued process verification)

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

Operational Qualification (OQ)

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

Performance Qualification (PQ)

The documented verification that systems and equipment can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and product specification.

Process Validation

The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

Product realisation

Achievement of a product with the quality attributes to meet the needs of patients, health care professionals and regulatory authorities and internal customer requirements. (ICH Q10)

Prospective Validation

Validation carried out before routine production of products intended for sale.

Quality by design

A systematic approach that begins with predefined objectives and emphasises product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

Quality risk management

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to quality across the lifecycle. (ICH Q9)

Simulated agents

A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics, e.g. viscosity, particle size, pH etc., of the product under validation.

State of control

A condition in which the set of controls consistently provides assurance of acceptable process performance and product quality.

Traditional approach

	<p>A product development approach where set points and operating ranges for process parameters are defined to ensure reproducibility.</p> <p>User requirements Specification (URS) The set of owner, user, and engineering requirements necessary and sufficient to create a feasible design meeting the intended purpose of the system.</p> <p>Worst Case A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.</p>
<u>CAPÍTULO XI</u>	
<u>PESSOAL</u>	
<u>Art. 525. Deve ser demonstrado que o pessoal possui qualificação apropriada, quando relevante.</u>	
<u>Art. 526. O pessoal que requer qualificação inclui, por exemplo:</u>	
<u>I - analistas de laboratório;</u>	
<u>II - pessoal responsável pela execução de procedimentos críticos;</u>	
<u>III - pessoal responsável por realizar entrada de dados em sistemas computadorizados; e</u>	
<u>IV - avaliadores de risco.</u>	
<u>TÍTULO VI</u>	
<u>ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO</u>	
<u>CAPÍTULO I</u>	
<u>EXIGÊNCIAS GERAIS PARA SISTEMAS DE ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO</u>	
<u>Art. 527. Os sistemas de produção, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico devem ser planejados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada.</u>	
<u>§ 1º Os sistemas não devem ser operados além de sua capacidade planejada.</u>	
<u>§ 2º A água deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma a evitar contaminação microbiológica, química ou física.</u>	
<u>Art. 528. Qualquer manutenção ou modificação não planejada deve ser aprovada pela Garantia da Qualidade.</u>	

<u>Art. 529. As fontes de água e a água tratada devem ser monitoradas regularmente quanto à qualidade química e microbiológica.</u>	
<u>§ 1º O desempenho dos sistemas de purificação, armazenamento e distribuição deve ser monitorado.</u>	
<u>§ 2º Os registros dos resultados do monitoramento e das ações tomadas devem ser mantidos por um período definido de tempo.</u>	
<u>Art. 530. O grau de tratamento da água deve considerar a natureza e o uso pretendido do intermediário ou produto terminado, bem como a etapa no processo de produção na qual a água é utilizada.</u>	
<u>Art. 531. Quando a sanitização química dos sistemas de água fizer parte do programa de controle de biocontaminação, deve ser utilizado um procedimento para garantir que o agente sanitizante foi retirado com eficácia.</u>	
<u>CAPÍTULO II</u>	
<u>ESPECIFICAÇÕES DE QUALIDADE DA ÁGUA</u>	
<u>Seção I</u>	
<u>Água Potável</u>	
<u>Art. 532. A água potável deve ser fornecida sob pressão positiva contínua em um sistema de encanamento sem quaisquer defeitos que possam levar à contaminação de qualquer produto.</u>	
<u>Art. 533. Devem ser realizados testes periodicamente para confirmar que a água atende aos padrões exigidos para água potável.</u>	
<u>Seção II</u>	
<u>Água Purificada</u>	
<u>Art. 534. A água purificada deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.</u>	
<u>Art. 535. O sistema de purificação de água deve ser projetado de forma a evitar a contaminação e proliferação microbiológicas.</u>	
<u>Seção III</u>	
<u>Água para Injetáveis</u>	
<u>Art. 536. A água para injetáveis deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.</u>	
<u>Art. 537. A água para injetáveis deve ser utilizada em preparações de produtos estéreis.</u>	

<u>Parágrafo único. A água para injetáveis também deve ser utilizada no enxágüe final após limpeza de equipamentos e componentes que entram em contato com produtos estéreis.</u>	
<u>Art. 538. O vapor, quando entrar em contato com um produto estéril em seu recipiente final ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis, deve atender às especificações para água para injetáveis, quando condensado.</u>	
<u>CAPÍTULO III</u>	
<u>MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA</u>	
<u>Seção I</u>	
<u>Considerações Gerais</u>	
<u>Art. 539. O método escolhido de purificação da água, ou seqüência de etapas de purificação, deve ser apropriado à aplicação em questão.</u>	
<u>Parágrafo único. Os seguintes itens devem ser considerados ao selecionar o método de tratamento da água:</u>	
<u>I - a especificação da qualidade da água;</u>	
<u>II - o rendimento ou eficiência do sistema de purificação;</u>	
<u>III - a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais; e</u>	
<u>IV - a confiabilidade e a robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento.</u>	
<u>Art. 540. As especificações para os equipamentos de purificação da água, sistemas de armazenamento e distribuição devem considerar os seguintes itens:</u>	
<u>I - risco de contaminação a partir de lixívias de materiais de contato;</u>	
<u>II - impacto adverso de materiais de contato adsorvíveis;</u>	
<u>III - projeto que permita a sanitização do sistema, quando exigido;</u>	
<u>IV - resistência à corrosão;</u>	
<u>V - ser livre de vazamentos;</u>	
<u>VI - configuração para evitar a proliferação microbiológica;</u>	

<u>VII - tolerância a agentes de limpeza e sanitização (térmicos e/ou químicos);</u>	
<u>VIII - capacidade do sistema e exigências de produção; e</u>	
<u>IX - instalação de todos os instrumentos, pontos de amostragem necessários para permitir que todos os parâmetros críticos do sistema sejam monitorados.</u>	
<u>Art. 541. O projeto, a configuração e o desenho dos equipamentos de purificação da água e dos sistemas de armazenamento e distribuição também devem considerar as seguintes variáveis físicas:</u>	
<u>I - espaço disponível para a instalação;</u>	
<u>II - cargas estruturais sobre os prédios;</u>	
<u>III - possibilidade de acesso adequado para manutenção; e</u>	
<u>IV - capacidade de manusear produtos químicos de regeneração e sanitização química com segurança.</u>	
<u>Seção II</u>	
<u>Produção de Água Potável</u>	
<u>Art. 542. A qualidade da água potável deve ser monitorada de forma rotineira.</u>	
<u>§ 1º Devem ser realizados testes adicionais, caso haja qualquer alteração na fonte da água bruta, nas técnicas de tratamento ou na configuração do sistema.</u>	
<u>§ 2º Se a qualidade da água potável mudar significativamente, o uso direto dessa água em processos farmacêuticos, ou como água de alimentação para etapas posteriores de tratamento, deve ser revisto e o resultado da revisão deve ser documentado.</u>	
<u>Art. 543. Nos casos em que a água potável for derivada de um sistema próprio para o tratamento de água bruta, as etapas de tratamento da água utilizadas e a configuração do sistema devem ser documentadas.</u>	
<u>Parágrafo único. As alterações no sistema ou em seu funcionamento não devem ser realizadas até que se conclua a revisão e a alteração seja aprovada pela Garantia da Qualidade.</u>	
<u>Art. 544. Nos casos em que a água potável é armazenada e distribuída, os sistemas de armazenamento devem permitir a manutenção da qualidade da água antes do seu uso.</u>	
<u>§ 1º Após qualquer armazenamento, devem ser realizados testes de acordo com uma metodologia definida.</u>	

<u>§ 2º Quando a água é armazenada, o seu uso deve garantir uma renovação suficiente para prevenir estagnação.</u>	
<u>Art. 545. O equipamento e os sistemas utilizados para produzir água potável devem permitir a drenagem e sanitização.</u>	
<u>Parágrafo único. Os tanques de armazenamento devem ser fechados com respiradores protegidos adequadamente e devem permitir a inspeção visual, drenagem e sanitização.</u>	
<u>Seção III</u>	
<u>Produção de Água Purificada</u>	
<u>Art. 546. Os seguintes itens devem ser considerados ao configurar um sistema de purificação de água:</u>	
<u>I - a qualidade da água de alimentação e sua variação sazonal;</u>	
<u>II - a especificação exigida de qualidade da água;</u>	
<u>III - a seqüência exigida de etapas de purificação;</u>	
<u>IV - a extensão exigida do pré-tratamento para proteger os passos finais de purificação;</u>	
<u>V - a otimização do desempenho, incluindo rendimento e eficiência da unidade de tratamento;</u>	
<u>VI - a localização adequada dos pontos de amostragem, de forma a evitar contaminação; e</u>	
<u>VII - a adoção de instrumentos para medida de alguns parâmetros do sistema, por exemplo: fluxo, pressão, temperatura, condutividade, pH e carbono orgânico total.</u>	
<u>Art. 547. Deve ser feita a avaliação periódica de possíveis contaminações microbiológicas de filtros de areia, filtros multi-meios, leitos de carvão ativado e abrandadores, no caso da existência destes.</u>	
<u>§ 1º Devem ser adotadas medidas para o controle de contaminação, como retrolavagem, sanitização química ou térmica e regeneração freqüente, de forma a evitar a contaminação do sistema e formação de biofilmes.</u>	
<u>§ 2º Deve-se considerar a possibilidade de todos os componentes de tratamento da água serem mantidos com fluxo contínuo para inibir o crescimento de microorganismos.</u>	
<u>Art. 548. Devem ser adotados mecanismos de controle microbiológico e sanitização para os sistemas de água</u>	

<u>purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos ficarem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água.</u>	
<u>Seção IV</u>	
<u>Produção de Água para Injetáveis</u>	
<u>Art. 549. Os seguintes itens devem ser considerados no planejamento de um sistema de produção de água para injetáveis:</u>	
<u>I - a qualidade da água de alimentação;</u>	
<u>II - a especificação exigida de qualidade da água;</u>	
<u>III - a otimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar freqüentes inícios/paradas do sistema; e</u>	
<u>IV - as funções de descarga e esvaziamento.</u>	
<u>CAPÍTULO IV</u>	
<u>SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA</u>	
<u>Seção I</u>	
<u>Geral</u>	
<u>Art. 550. O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento <i>online</i> e <i>offline</i> para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida.</u>	
<u>Seção II</u>	
<u>Materiais que Entram em Contato com Sistemas de Água para Uso Farmacêutico</u>	
<u>Art. 551. Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, válvulas e armações, lacres, diafragmas e instrumentos devem ser selecionados para satisfazer os seguintes objetivos:</u>	
<u>I – compatibilidade: todos os materiais usados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele;</u>	
<u>II - prevenção de vazamento: todos os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico não podem apresentar vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho;</u>	
<u>III - resistência à corrosão: a água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do</u>	

<u>sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificação. Quando a passivação é realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso, e o processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido;</u>	
<u>IV - acabamento interno liso: devem ser utilizadas superfícies internas lisas que ajudam a evitar aspereza e fissuras no sistema de água para uso farmacêutico;</u>	
<u>V - soldagem: os materiais selecionados do sistema devem ser facilmente soldados, de forma controlada;</u>	
<u>VI - desenho de flanges ou juntas: quando são utilizadas flanges ou juntas, devem ter desenho higiênico ou sanitário. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos são usados e que estão encaixados e ajustados corretamente;</u>	
<u>VII – documentação: todos os componentes do sistema devem ser plenamente documentados; e</u>	
<u>VIII – materiais: devem ser utilizados materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema.</u>	
<u>Seção III</u>	
<u>Sanitização do Sistema e Controle da Carga Microbiológica</u>	
<u>Art. 552. Os equipamentos de tratamento de água e os sistemas de armazenamento e distribuição utilizados para água purificada e água para injetáveis devem ser projetados a fim de evitar a contaminação microbiológica durante o uso e proporcionar o emprego de técnicas de sanitização ou esterilização do sistema após intervenções para manutenção ou modificação.</u>	
<u>Parágrafo único. As técnicas de sanitização ou esterilização empregadas devem ser consideradas durante o planejamento do projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação.</u>	
<u>Art. 553. Sistemas que funcionam e são mantidos em temperaturas elevadas, na faixa de 70-80°C, em geral, são menos suscetíveis à contaminação microbiológica do que sistemas mantidos em temperaturas mais baixas.</u>	
<u>Parágrafo único. Quando se exigem temperaturas mais baixas, devido aos processos de tratamento de água</u>	

<u>empregados ou às exigências de temperatura para a água em uso, devem ser tomadas precauções especiais pra evitar o ingresso e a proliferação de contaminantes microbiológicos.</u>	
<u>Seção IV</u>	
<u>Capacidade de Recipientes para Armazenamento</u>	
<u>Art. 554. A capacidade do recipiente de armazenamento deve ser determinada com base nos seguintes requisitos:</u>	
<u>I - é necessário estabelecer uma capacidade intermediária entre a capacidade de geração do sistema de água e o consumo nos diferentes pontos de uso;</u>	
<u>II - o equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência; e</u>	
<u>III - a capacidade deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falha do equipamento de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração.</u>	
<u>Seção V</u>	
<u>Controle de Contaminação de Recipientes para Armazenamento</u>	
<u>Art. 555. Os seguintes itens devem ser considerados para o controle eficiente de contaminação:</u>	
<u>I - o espaço entre a superfície da água e a tampa do reservatório é uma área de risco em que gotas de água e ar podem entrar em contato em temperaturas que incentivam a proliferação de microorganismos;</u>	
<u>II - os reservatórios devem ser configurados para evitar zonas mortas em que possa haver contaminação microbiológica;</u>	
<u>III - filtros de ventilação são colocados em reservatórios para permitir que o nível interno de líquido flutue. Os filtros devem reter bactérias, devem ser hidrofóbicos e devem ser configurados idealmente para permitir teste de integridade no local. Testes <i>offline</i> também são aceitáveis; e</u>	
<u>IV - quando são utilizadas válvulas de alívio de pressão e discos de ruptura em reservatórios para protegê-los contra pressurização excessiva, tais componentes devem ter desenho sanitário.</u>	
<u>Seção VI</u>	
<u>Exigências para a Tubulação de Distribuição de Água</u>	

<u>Art. 556. A distribuição de água purificada e de água para injetáveis deve ser realizada utilizando preferencialmente um anel de circulação contínua.</u>	
<u>Parágrafo único. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição deve ser controlada.</u>	
<u>Art. 557. A filtração não deve ser utilizada nos anéis de distribuição ou em pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem mascarar a contaminação do sistema.</u>	
<u>Art. 558. Quando trocadores de calor são empregados para aquecer ou resfriar água para uso farmacêutico dentro de um sistema, devem ser tomadas precauções para evitar que o equipamento de aquecimento ou resfriamento contamine a água.</u>	
<u>Art. 559. As bombas de circulação devem ter desenho sanitário que evitem a contaminação do sistema.</u>	
<u>Art. 560. A utilização de técnicas de controle de biocontaminação deve ser considerada isoladamente ou em conjunto, a fim de evitar a utilização de água fora das especificações estabelecidas.</u>	
<u>CAPÍTULO V</u>	
<u>CONSIDERAÇÕES OPERACIONAIS</u>	
<u>Seção I</u>	
<u>Qualificação</u>	
<u>Art. 561. Todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto, portanto devem ser qualificados.</u>	
<u>Art. 562. O processo de qualificação deve seguir procedimentos previamente escritos e aprovados. Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação.</u>	
<u>Art. 563. Devem ser consideradas no processo de qualificação possíveis variações sazonais que venham a afetar a qualidade da água para uso farmacêutico.</u>	
<u>Seção II</u>	
<u>Monitoramento Contínuo do Sistema</u>	
<u>Art. 564. Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotadas ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina.</u>	

<u>Art. 565. O monitoramento deve incluir uma combinação de monitoramento <i>online</i> de parâmetros de processo, bem como testes <i>offline</i> para verificação do atendimento às especificações químicas e microbiológicas.</u>	
<u>§ 1º As amostras <i>offline</i> devem ser coletadas de pontos de uso e pontos específicos de amostragem.</u>	
<u>§ 2º As amostras dos pontos de uso devem ser coletadas de forma similar à adotada quando a água está sendo utilizada.</u>	
<u>Art. 566. Devem ser realizados testes para garantir o cumprimento da especificação farmacopéica.</u>	
<u>Art. 567. Deve ser realizada análise de tendência dos dados de monitoramento.</u>	
<u>CAPÍTULO VI</u>	
<u>MANUTENÇÃO DE SISTEMAS DE ÁGUA</u>	
<u>Art. 568. Deve ser estabelecido um programa de manutenção do sistema de água, que considere os seguintes itens:</u>	
<u>I - frequência definida para equipamentos e instrumentos do sistema;</u>	
<u>II - programa de calibração;</u>	
<u>III - procedimentos para tarefas específicas;</u>	
<u>IV - controle das peças a serem utilizadas;</u>	
<u>V - cronograma e instruções de manutenção;</u>	
<u>VI - registro, revisão e aprovação do serviço executado; e</u>	
<u>VII - registro e revisão de problemas e falhas durante a manutenção.</u>	
<u>CAPÍTULO VII</u>	
<u>REVISÕES DO SISTEMA</u>	
<u>Art. 569. Os sistemas de água (água purificada e água para injetáveis) devem ser revisados em intervalos regulares adequados.</u>	
<u>§ 1º A equipe de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia da qualidade, operações e manutenção.</u>	
<u>§ 2º A revisão deve considerar tópicos tais como:</u>	
<u>I - mudanças realizadas desde a última revisão;</u>	

<u>II - desempenho do sistema;</u>	
<u>III - confiabilidade;</u>	
<u>IV - tendências de qualidade;</u>	
<u>V - falhas;</u>	
<u>VI - investigações;</u>	
<u>VII - resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento;</u>	
<u>VIII- alterações na instalação;</u>	
<u>IX - atualização da documentação de instalação;</u>	
<u>X - livros de registros; e</u>	
<u>XI - situação da lista atual de procedimentos operacionais.</u>	
<u>TÍTULO VII</u>	
<u>SISTEMAS DE INFORMAÇÃO</u>	Annex 11
<u>COMPUTADORIZADOS</u>	Computerised Systems
	PRINCIPLE
	<u>This annex applies to all forms of computerised systems used as part of a GMP regulated activities. A computerised system is a set of software and hardware components which together fulfil certain functionalities.</u>
	<u>The application should be validated; IT infrastructure should be qualified.</u>
<u>Art. 570. A introdução de um sistema de informação computadorizado na cadeia produtiva, incluindo armazenagem, distribuição e controle de qualidade não exige a necessidade de atender a outros itens da norma.</u>	
<u>§ 1º Quando sistemas computadorizados substituírem operações manuais, não pode haver impacto na qualidade do produto.</u>	(Principle) Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality, process control or quality assurance. <u>There should be no increase in the overall risk of the process.</u>
	1. Risk Management
	<u>Risk management should be applied throughout the lifecycle of the computerised system taking into account patient safety, data integrity and product quality. As part of a risk management system, decisions on the extent of validation and data integrity controls should be based on a justified and documented risk assessment of the computerised system.</u>
<u>§ 2º Deve-se considerar o risco de perder aspectos de qualidade do sistema anterior pela redução do envolvimento dos operadores.</u>	
<u>Art. 571. Deve existir cooperação entre o pessoal chave e as pessoas responsáveis pelo sistema computadorizado.</u>	2. Personnel
	There should be close cooperation between all relevant personnel such as Process Owner, System Owner, Authorised Persons and IT.

§ 1º As pessoas que ocupam posições de responsabilidade devem possuir treinamento para o gerenciamento e utilização dos sistemas que se encontram sob sua responsabilidade.	
<u>§ 2º Deve-se assegurar que pessoas com conhecimento necessário estejam disponíveis para assessorar nos aspectos de projeto, desenvolvimento, validação e operação do sistema computadorizado.</u>	(2. Personnel) (...) All personnel should have appropriate qualifications, level of access and defined responsibilities to carry out their assigned duties.
	PROJECT PHASE
	4. Validation
<u>Art. 572. A extensão da validação depende de uma série de fatores, incluindo o uso pretendido do sistema, o tipo de validação a ser realizada (retrospectiva, concorrente e prospectiva) e inserção de novos elementos.</u>	
Art. 573. A validação deve ser considerada parte do ciclo de vida de um sistema computadorizado, que compreende as etapas de planejamento, especificação, programação, teste, documentação, operação, monitoramento, manutenção e mudança.	4.1 The validation documentation and reports should cover the relevant steps of the life cycle. <u>Manufacturers should be able to justify their standards, protocols, acceptance criteria, procedures and records based on their risk assessment.</u>
<u>Art. 574. Os sistemas computadorizados devem ser instalados em locais onde fatores externos não interfiram em seu funcionamento.</u>	12. Security 12.1 Physical and/or logical controls should be in place to restrict access to computerised system to authorised persons.
Art. 575. Deve existir uma documentação detalhada do sistema e essa deve ser mantida atualizada. Esta descrição pode incluir diagramas do sistema e sua infra-estrutura tecnológica (<i>hardware, software</i> etc.).	4.3 An up to date listing of all relevant systems and their GMP functionality (inventory) should be available. For critical systems an up-to-date system description detailing the physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes, any hardware and software pre-requisites, and security measures should be available.
Parágrafo único. Devem estar descritos os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, interface com outros sistemas e procedimentos.	For critical systems an up-to-date system description detailing the physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes, any hardware and software pre-requisites, and security measures should be available.
	<u>4.4 User Requirements Specifications should describe the required functions of the computerised system and be based on documented risk assessment and GMP impact. User requirements should be traceable throughout the life-cycle.</u>
Art. 576. O <i>software</i> é um componente crítico do sistema informatizado. O usuário do sistema computadorizado deve garantir que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade.	4.5 The regulated user should take all reasonable steps to ensure that the system has been developed in accordance with an appropriate quality management system. The supplier should be assessed appropriately.
	<u>4.6 For the validation of bespoke or customised computerised systems there should be a process in place that ensures the formal assessment and reporting of quality and performance measures for all the life-cycle stages of the system.</u>
Art. 577. O sistema deve incluir, quando aplicável, a verificação da entrada de dados e seu processamento.	4.2 Validation documentation should include change control records (if applicable) and reports on any deviations observed during the validation process.

<p><u>Art. 578. Antes de iniciar a utilização de um sistema informatizado, deve-se testar e confirmar a capacidade do sistema em armazenar os dados desejados, assegurando infra-estrutura tecnológica necessária ao seu pleno funcionamento.</u></p>	<p>4.7 Evidence of appropriate test methods and test scenarios should be demonstrated. <u>Particularly, system (process) parameter limits, data limits and error handling should be considered. Automated testing tools and test environments should have documented assessments for their adequacy.</u></p>
	<p><u>4.8 If data are transferred to another data format or system, validation should include checks that data are not altered in value and/or meaning during this migration process.</u></p>
<p><u>Parágrafo único. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo como parte dos testes e validação.</u></p>	
<p><u>Art. 579. As entradas e modificações de dados somente podem ser realizadas por pessoas autorizadas.</u></p>	
<p><u>§ 1º Devem ser tomadas medidas que não permitam que pessoas não autorizadas incluam, excluam ou alterem dados no sistema, podendo ser utilizadas medidas de segurança, tais como utilização de senhas, código pessoal, perfis de acesso, chaves ou acesso restrito aos terminais do sistema.</u></p>	<p>(12...) Suitable methods of preventing unauthorised entry to the system may include the use of keys, pass cards, personal codes with passwords, biometrics, restricted access to computer equipment and data storage areas.</p>
	<p><u>12.2 The extent of security controls depends on the criticality of the computerised system.</u></p>
<p><u>§ 2º Deve ser estabelecido um procedimento de gerenciamento de acesso, definindo como emitir, alterar e cancelar as senhas das pessoas que não são mais autorizadas a entrar ou alterar dados no sistema, incluindo a alteração da senha pessoal.</u></p>	<p>12.3 Creation, change, and cancellation of access authorisations should be recorded. 12.4 Management systems for data and for documents should be designed to record the identity of operators entering, changing, confirming or deleting data including date and time.</p>
<p><u>§ 3º Deve ser dada preferência a sistemas que permitam registrar a tentativa de acesso de pessoas não autorizadas.</u></p>	<p>OPERATIONAL PHASE 5. Data <u>Computerised systems exchanging data electronically with other systems should include appropriate built-in checks for the correct and secure entry and processing of data, in order to minimize the risks.</u></p>
<p><u>Art. 580. Quando dados críticos são inseridos manualmente (exemplo: valor pesado, número de lote de um insumo pesado) deve haver uma conferência adicional assegurando a precisão dos dados inseridos.</u></p>	<p>6. Accuracy Checks For critical data entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the data. This check may be done by a second operator or by validated electronic means.</p>
<p><u>Parágrafo único. A conferência pode ser realizada por um segundo operador ou por meios eletrônicos validados.</u></p>	<p>(6...)The criticality and the potential consequences of erroneous or incorrectly entered data to a system should be covered by risk management.</p>
<p><u>Art. 581. O sistema deve registrar a identificação dos operadores que entrem ou confirmem dados críticos. A autorização para alteração de dados deve ser restrita.</u></p>	
<p><u>§ 1º Qualquer alteração de dados críticos deve ser documentada, descrevendo a razão da alteração.</u></p>	
<p><u>§ 2º Quando houver alteração de dados, devem ser mantidos os registros de todas as entradas, alterações, usuários e datas.</u></p>	

<u>Art. 582. As alterações em sistemas ou programas devem ser realizadas de acordo com procedimentos e metodologias de desenvolvimento de sistemas.</u>	
<u>§ 1º Os procedimentos devem definir a validação, verificação, aprovação e implementação da mudança.</u>	
<u>§ 2º Qualquer alteração deve ser registrada e implementada somente com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema.</u>	
<u>§ 3º Qualquer alteração significativa deve ser validada.</u>	
<u>Art. 583. Nos casos de auditorias de qualidade deve ser possível a obtenção de cópias impressas dos dados armazenados eletronicamente.</u>	8. Printouts 8.1 It should be possible to obtain clear printed copies of electronically stored data. 8.2 For records supporting batch release it should be possible to generate printouts indicating if any of the data has been changed since the original entry.
<u>Art. 584. Os dados devem ser armazenados de forma segura, por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou intencionais.</u>	7. Data Storage 7.1 Data should be secured by both physical and electronic means against damage.
<u>§ 1º Os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, durabilidade e exatidão.</u>	(7.1...) Stored data should be checked for accessibility, readability and accuracy. Access to data should be ensured throughout the retention period.
<u>§ 2º Caso seja proposta mudança nos equipamentos ou softwares, as verificações mencionadas devem ser realizadas em uma frequência apropriada para o meio de armazenamento em uso.</u>	
<u>Art. 585. Os dados devem ser protegidos por meio da realização de cópias de segurança (backup) em intervalos regulares.</u>	7.2 Regular back-ups of all relevant data should be done. Integrity and accuracy of backup data and the ability to restore the data should be checked during validation and monitored periodically.
<u>§ 1º Os dados de backup devem ser armazenados por um tempo definido e em local separado e seguro.</u>	
<u>§ 2º Devem existir procedimentos que assegurem o processo de restauração e manutenção dos dados da cópia de segurança.</u>	
<u>§ 3º Dados perdidos devem ser tratados como desvios.</u>	
<u>Art. 586. Devem existir alternativas para os sistemas que estejam em operação, no caso de incidentes em seu funcionamento.</u>	16. Business Continuity For the availability of computerised systems supporting critical processes, provisions should be made to ensure continuity of support for those processes in the event of a system breakdown (e.g. a manual or alternative system).
<u>§ 1º O tempo necessário para implementar o uso destas alternativas deve estar relacionado com a possível urgência da necessidade em utilizá-los.</u>	(16...) The time required to bring the alternative arrangements into use should be based on risk and appropriate for a particular

	system and the business process it supports. These arrangements should be adequately documented and tested.
<u>§ 2º A informação necessária para efetuar um recolhimento deve estar disponível em um curto espaço de tempo.</u>	
<u>Art. 587. Os procedimentos a serem seguidos no caso de falhas ou interrupção do funcionamento do sistema devem ser definidos e validados.</u>	
Parágrafo único. Quaisquer falhas e medidas corretivas adotadas devem ser registradas.	13. Incident Management All incidents, not only system failures and data errors, should be reported and assessed.
Art. 588. Devem ser estabelecidos procedimentos para registrar e analisar os erros do sistema e permitir que sejam adotadas as medidas corretivas.	(13...)The root cause of a critical incident should be identified and should form the basis of corrective and preventive actions.
	9. Audit Trails <u>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.</u> 10. Change and Configuration Management <u>Any changes to a computerised system including system configurations should only be made in a controlled manner in accordance with a defined procedure.</u> 11. Periodic Evaluation <u>Computerised systems should be periodically evaluated to confirm that they remain in a valid state and are compliant with GMP. Such evaluations should include, where appropriate, the current range of functionality, deviation records, incidents, problems, upgrade history, performance, reliability, security and validation status reports.</u>
Art. 589. No caso da contratação de serviços de desenvolvimento e manutenção de sistemas computadorizados deve haver um contrato formal incluindo as responsabilidades do contratado.	3. Suppliers and Service Providers 3.1 When third parties (e.g. suppliers, service providers) are used e.g. to provide, install, configure, integrate, validate, maintain (e.g. via remote access), modify or retain a computerised system or related service or for data processing, formal agreements must exist between the manufacturer and any third parties, and these agreements should include clear statements of the responsibilities of the third party. <u>IT-departments should be considered analogous.</u> 3.2 <u>The competence and reliability of a supplier are key factors when selecting a product or service provider. The need for an audit should be based on a risk assessment.</u> 3.3 <u>Documentation supplied with commercial off-the-shelf products should be reviewed by regulated users to check that user requirements are fulfilled.</u> 3.4 <u>Quality system and audit information relating to suppliers or developers of software and implemented systems should be made available to inspectors on request.</u>
	14. Electronic Signature <u>Electronic records may be signed electronically. Electronic signatures are expected to:</u> a. <u>have the same impact as hand-written signatures within the boundaries of the company.</u>

	<p>b. be permanently linked to their respective record, c. include the time and date that they were applied.</p>
<p>Art. 590. Quando a liberação de lotes para a venda é realizada utilizando sistema computadorizado, o sistema deve reconhecer que somente a(s) pessoa(s) designada(s) pode(m) liberar os lotes e que seja registrado o responsável por efetuar esta operação.</p>	<p>15. Batch release When a computerised system is used for recording certification and batch release, the system should allow only Authorised Persons to certify the release of the batches and it should clearly identify and record the person releasing or certifying the batches. <u>This should be performed using an electronic signature.</u></p>
	<p>17. Archiving <u>Data may be archived. This data should be checked for accessibility, readability and integrity. If relevant changes are to be made to the system (e.g. computer equipment or programs), then the ability to retrieve the data should be ensured and tested.</u></p>
	<p>GLOSSARY</p> <p>Application Software installed on a defined platform/hardware providing specific functionality.</p> <p>Bespoke/Customised computerised system A computerised system individually designed to suit a specific business process.</p> <p>Commercial of the shelf software Software commercially available, whose fitness for use is demonstrated by a broad spectrum of users.</p> <p>IT Infrastructure The hardware and software such as networking software and operation systems, which makes it possible for the application to function.</p> <p>Life cycle All phases in the life of the system from initial requirements until retirement including design, specification, programming, testing, installation, operation, and maintenance.</p> <p>Process owner The person responsible for the business process.</p> <p>System owner The person responsible for the availability, and maintenance of a computerised system and for the security of the data residing on that system.</p> <p>Third Party Parties not directly managed by the holder of the manufacturing and/or import authorisation.</p>
<u>TÍTULO VIII</u>	Annex 7
<u>BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS</u>	Manufacture of Herbal Medicinal Products
<p><u>Art. 591. Este Título complementa as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, considerando a necessidade de direcionamento específico do controle de medicamentos fitoterápicos.</u></p>	
<p>Parágrafo único. Este Título trata exclusivamente de medicamentos fitoterápicos e não abrange a combinação de materiais de origem vegetal com os de origens animal e mineral, substâncias ativas isoladas, entre outras.</p>	<p>Principle (...) The “starting material” in the manufacture of an herbal medicinal product can be a medicinal plant, an herbal substance or an herbal preparation. The herbal substance should be of suitable quality and supporting data should be provided to the manufacturer of the herbal preparation/herbal medicinal product. Ensuring consistent quality of the herbal substance may require more detailed information on its</p>

agricultural production. The selection of seeds, cultivation and harvesting conditions represent important aspects of the quality of the herbal substance and can influence the consistency of the finished product. Recommendations on an appropriate quality assurance system for good agricultural and collection practice are provided in national or international guidance documents on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origins. This Annex applies to all herbal starting materials: medicinal plants, herbal substances or herbal preparations.

CAPÍTULO I
CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 592. Devido à complexidade inerente às plantas medicinais, a produção e o processamento exercem influência direta sobre a qualidade dos medicamentos fitoterápicos.

Principle
Because of their often complex and variable nature, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products.

Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products ⁴

Activity	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) #	Part II of the GMP Guide †	Part I of the GMP Guide †
Cultivation, collection and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates			
Cutting, and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates *			
Expression from plants and distillation**			
Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances			
Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product			

Explanatory Notes
†..The GMP classification of the herbal material is dependent upon the use made of it by the manufacturing authorisation holder. The material may be classified as an active substance, an intermediate or a finished product. It is the responsibility of the manufacturer of the medicinal product to ensure that the appropriate GMP classification is applied.

* Manufacturers should ensure that these steps are carried out in accordance with the marketing authorisation / registration. For those initial steps that take place in the field, as justified in the marketing authorisation / registration, the national or international standards of Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (GACP)* are applicable. GMP is applicable to further cutting and drying steps.

** Regarding the expression from plants and distillation, if it is necessary for these activities to be an integral part of harvesting to maintain the quality of the product within the approved specifications, it is acceptable that they are performed in the field, provided that the cultivation is in compliance with national or international standards of GACP*. These circumstances should be regarded as exceptional and justified in the relevant marketing authorisation / registration documentation. For activities carried out in the field, appropriate documentation, control, and validation according to the GMP principles should be assured. Regulatory authorities may carry out GMP inspections of these activities in order to assess compliance.

Parágrafo único. A aplicação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos é uma ferramenta essencial para garantir a qualidade do produto.

Premises
Storage areas
1. Herbal substances should be stored in separate areas. The storage area should be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and micro-organisms brought in with the crude substance, to prevent fermentation or mould growth and to prevent cross-contamination. Different enclosed areas should be

	<p>used to quarantine incoming herbal substances and for the approved herbal substances.</p> <p>2. The storage area should be well aerated and the containers should be located in such a way as to allow free circulation of air.</p> <p>3. Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.</p> <p>4. Storage of herbal substances and herbal preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored.</p> <p>Production area</p> <p>5. Specific provisions should be made during sampling, weighing, mixing and processing operations of herbal substances and herbal preparations whenever dust is generated, to facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, as for example, dust extraction, dedicated premises, etc.</p>
<u>CAPÍTULO II</u>	
<u>GARANTIA DE QUALIDADE</u>	
<p>Art. 593. Além do uso de adequadas técnicas analíticas para caracterizar os medicamentos fitoterápicos, a garantia de qualidade também exige o controle das matérias-primas vegetais bem como processos e metodologias analíticas validadas.</p>	
<p>Parágrafo único. Um sistema apropriado de garantia de qualidade deve ser aplicado na fabricação de medicamentos fitoterápicos.</p>	
<u>CAPÍTULO III</u>	
<u>SANITIZAÇÃO E HIGIENE</u>	
<p>Art. 594. Devido à sua origem, os materiais vegetais podem conter contaminantes microbiológicos.</p>	
<p>Parágrafo único. Para evitar alterações e reduzir qualquer tipo de contaminação, é necessário um nível adequado de sanitização e higiene em todas as etapas do processo de fabricação.</p>	
<u>CAPÍTULO IV</u>	
<u>VALIDAÇÃO</u>	
<p>Art. 595. A empresa deve apresentar justificativa técnica para a determinação dos testes a serem utilizados durante a validação de limpeza e de processo.</p>	
<u>CAPÍTULO V</u>	
<u>AUTO-INSPEÇÃO</u>	

<p><u>Art. 596. Ao menos um membro da equipe de auto-inspeção deve ter experiência e /ou qualificação técnica na área de medicamentos fitoterápicos.</u></p>	
<p><u>CAPÍTULO VI</u> <u>PESSOAL</u></p>	
<p><u>Art. 597. A liberação de medicamentos fitoterápicos para o mercado deve ser autorizada por pessoa que tenha experiência e qualificação técnica nos aspectos específicos do processamento e do controle de qualidade de medicamento fitoterápicos.</u></p>	
<p><u>CAPÍTULO VII</u> <u>TREINAMENTO</u></p>	
<p><u>Art. 598. Todo pessoal envolvido na fabricação deve ter treinamento adequado e periódico em Boas Práticas de Fabricação e em áreas de conhecimento específico, apropriadas a medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais.</u></p>	
<p><u>CAPÍTULO VIII</u> <u>HIGIENE PESSOAL</u></p>	
<p><u>Art. 599. Todo pessoal envolvido na fabricação deve ser treinado em Boas Práticas de higiene pessoal, bem como ser protegido do contato com matérias-primas vegetais potencialmente alergênicas, por meio de roupa e equipamento de proteção individual adequados.</u></p>	
<p><u>CAPÍTULO IX</u> <u>EQUIPAMENTOS</u></p>	<p>Equipment</p>
<p><u>Art. 600. Os equipamentos devem ser higienizados por meio de procedimentos específicos de limpeza adequados ao processo e devidamente validados, a fim de evitar contaminação.</u></p>	<p><u>6. The equipment, filtering materials etc. used in the manufacturing process must be compatible with the extraction solvent, in order to prevent any release or undesirable absorption of substance that could affect the product.</u></p>
	<p>Processing instructions</p> <p><u>9. The processing instructions should describe the different operations carried out upon the herbal substance such as cleaning, drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control cut size or particle size.</u></p> <p><u>10. In particular, there should be written instructions and records, which ensure that each container of herbal substance is carefully examined to detect any adulteration/substitution or presence of foreign matter, such as metal or glass pieces, animal parts or excrement, stones, sand, etc., or rot and signs of decay.</u></p> <p><u>11. The processing instructions should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials and appropriate procedures for cleaning/selection of plant material before the storage of the approved herbal substance or before the start of manufacturing.</u></p>

	12. For the production of an herbal preparation, instructions should include details of solvent, time and temperatures of extraction, details of any concentration stages and methods used.
<u>CAPÍTULO X</u>	
<u>AMOSTRAS E PADRÕES DE REFERÊNCIA</u>	
<u>Seção I</u>	
<u>Padrão de Referência para Identificação de Droga Vegetal</u>	
<u>Art. 601. Na inexistência de monografia contendo descrição da droga vegetal em farmacopéias reconhecidas pela ANVISA, pode ser utilizado como referência, o laudo de identificação emitido por profissional habilitado ou a descrição em publicação técnico-científica indexada e perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica.</u>	
<u>Seção II</u>	
<u>Padrão de Referência para Controle de Qualidade da Matéria-Prima Ativa e do Medicamento Fitoterápico</u>	
<u>Art. 602. O padrão de referência pode ser uma substância definida quimicamente (por exemplo, um componente ativo conhecido ou uma substância marcadora ou uma classe de compostos químicos presentes na matéria-prima vegetal) ou um extrato padrão.</u>	
<u>§ 1º Deve-se utilizar padrões de referência oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou outros códigos autorizados pela legislação vigente, ou ainda padrões de referência devidamente caracterizados.</u>	
<u>§ 2º O padrão de referência deve ter qualidade apropriada para este fim.</u>	
<u>§ 3º Todos os padrões de referência devem ser armazenados em condições apropriadas para evitar a degradação.</u>	
<u>§ 4º Para os padrões de referência caracterizados deve-se apresentar laudo de análise completo, incluindo ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas (alta resolução), infravermelho, ponto de fusão e/ou HPLC (pureza com base na área relativa do pico).</u>	
<u>§ 5º O extrato padrão deve ser referenciado em relação a um padrão primário, para comprovação da identidade e do teor de marcador.</u>	
<u>CAPÍTULO XI</u>	
<u>DOCUMENTAÇÃO</u>	DOCUMENTATION
<u>Seção I</u>	
<u>Especificações</u>	Specifications for starting materials

	7. Herbal medicinal product manufacturers must ensure that they use only herbal starting materials manufactured in accordance with GMP and the Marketing Authorisation dossier. Comprehensive documentation on audits of the herbal starting material suppliers carried out by, or on behalf of the herbal medicinal product manufacturer should be made available. Audit trails for the active substance are fundamental to the quality of the starting material. The manufacturer should verify, where appropriate, whether the suppliers of the herbal substance / preparation are in compliance with Good Agricultural and Collection Practices and – if not – apply appropriate controls in line with Quality Risk Management (QRM).
<u>Art. 603. As especificações para matérias-prima vegetais e medicamentos fitoterápicos têm o objetivo de definir a qualidade, e garantir a segurança e eficácia. As especificações devem incluir, ao menos, as seguintes informações, quando aplicável:</u>	8. To fulfil the specification requirements described in the basic requirements of the Guide (Chapter 4), documentation for herbal substances / preparations should include:
<u>I - matéria-prima vegetal:</u>	
a) Nomenclatura botânica oficial;	. the binomial scientific name of plant (genus, species, subspecies / variety and author (e.g. Linnaeus); other relevant information such as the cultivar name and the chemotype should also be provided, as appropriate;
	<input type="checkbox"/> details of the source of the plant (country or region of origin and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedures, possible pesticides used, possible radioactive contamination, etc.);
b) parte da planta utilizada;	<input type="checkbox"/> which part(s) of the plant is/are used;
	<input type="checkbox"/> when a dried plant is used, the drying system should be specified;
c) testes de identificação para princípios ativos ou marcadores conhecidos. Uma amostra de padrão deve ser disponibilizada para fins de identificação;	<input type="checkbox"/> suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for constituents with known therapeutic activity, or markers. Specific distinctive tests are required where an herbal substance is liable to be adulterated / substituted. A reference authentic specimen should be available for identification purposes;
d) descrição com base em exame visual (macroscópico) e/ou microscópico;	<input type="checkbox"/> a description of the herbal substance and its macro and microscopic examination;
	<input type="checkbox"/> assay of constituents of known therapeutic activity or, where appropriate, of markers; the methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted in accordance with relevant Pharmacopoeia methods or, in absence of thereof, with an appropriate validated method, unless otherwise justified;
e) testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, perda por secagem, pesquisa de matérias estranhas e metais pesados;	
f) testes para determinação de contaminação microbiológica, resíduos de pesticidas e fumigantes, radioatividade e micotoxinas, se aplicável;	<input type="checkbox"/> tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins, other mycotoxins, pest-infestations and limits accepted, as appropriate;
	<input type="checkbox"/> tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants, as appropriate;

g) <u>outros testes apropriados, incluindo solventes residuais utilizados na extração do derivado; e</u>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <u>tests for foreign materials, as appropriate;</u>
h) <u>análises qualitativas e quantitativas sobre os princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie.</u>	
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <u>any other additional test according to the relevant Pharmacopoeia general monograph on herbal substances or to the specific monograph of the herbal substance, as appropriate.</u>
	<u>Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications and procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues.</u>
<u>II - medicamentos fitoterápicos:</u>	
a) <u>Testes para determinação de contaminação microbiológica;</u>	
b) <u>uniformidade de peso, tempo de desintegração, dureza e friabilidade, viscosidade, consistência e tempo de dissolução, quando aplicável;</u>	
c) <u>aparência física tais como, cor, odor, forma, tamanho e textura;</u>	
d) <u>perda por secagem ou conteúdo de água;</u>	
e) <u>testes de identificação, determinação qualitativa de substâncias relevantes das plantas (por exemplo, cromatogramas <i>fingerprint</i>);</u>	
f) <u>quantificação dos marcadores, e métodos analíticos disponíveis; e</u>	
g) <u>testes limite para solventes residuais.</u>	
<u>Art. 604. As matérias-primas vegetais derivadas que contenham organismos geneticamente modificados devem cumprir as normas específicas vigentes.</u>	
<u>Art. 605. Os testes de controle de qualidade e especificações para medicamentos fitoterápicos devem contemplar a determinação qualitativa e quantitativa dos principais componentes ativos.</u>	
<u>§ 1º Se a atividade terapêutica dos constituintes for conhecida, esta informação deve constar da documentação.</u>	
<u>§ 2º Nos casos em que a atividade terapêutica dos constituintes não puder ser determinada quantitativamente, as especificações devem ser baseadas na determinação de marcadores.</u>	
<u>§ 3º Em ambos os casos a especificação de teor deve estar definida.</u>	

<p><u>Art. 606. Quando o medicamento fitoterápico possuir associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não for possível, poderá ser apresentado o perfil cromatográfico que contemple a presença de ao menos uma substância característica de cada espécie do medicamento, complementado pelo doseamento de pelo menos um marcador, desde que seja devidamente justificado.</u></p>	
<p style="text-align: center;"><u>CAPÍTULO XII</u> <u>CONTROLE DE QUALIDADE</u></p>	<p style="text-align: center;">QUALITY CONTROL</p>
	<p>Sampling <u>13. Due to the fact that medicinal plant/herbal substances are heterogeneous in nature, their sampling should be carried out with special care by personnel with particular expertise. Each batch should be identified by its own documentation.</u> <u>14. A reference sample of the plant material is necessary, especially in those cases where the herbal substance is not described in the relevant Pharmacopoeia. Samples of unmilled plant material are required if powders are used.</u> <u>16. The identity and quality of herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products should be determined in accordance with the relevant current national or international guidance on quality and specifications of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products and, where relevant, to specific pharmacopoeial monographs.</u></p>
<p><u>Art. 607. Todo pessoal do controle de qualidade deve ter o conhecimento, experiência, qualificação técnica e ser treinado para realização de análises em droga vegetal, derivado de droga vegetal e medicamentos fitoterápicos.</u></p>	<p><u>15. Quality Control personnel should have particular expertise and experience in herbal substances, herbal preparations and/or herbal medicinal products in order to be able to carry out identification tests and recognise adulteration, the presence of fungal growth, infestations, non-uniformity within a delivery of crude material, etc.</u></p>
<p style="text-align: center;"><u>TÍTULO IX</u> <u>DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS</u></p>	
<p><u>Art. 608. Fica concedido o prazo de um ano para elaboração de todos os protocolos e outros documentos necessários para a validação dos sistemas computadorizados que já se encontrem instalados, devendo a conclusão dos estudos de validação ocorrer no prazo máximo de 3 (três) anos a partir da data de publicação dessa resolução.</u></p>	
<p><u>Parágrafo único. Para os sistemas adquiridos a partir da data de publicação desta resolução, a validação deverá ser realizada antes do seu uso na rotina em que é aplicado.</u></p>	
<p><u>Art. 609. A Diretoria Colegiada publicará atualizações desta resolução, com vistas ao acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias do setor farmacêutico.</u></p>	
<p><u>Art. 610. A inobservância ao disposto na presente resolução configura infração de natureza sanitária, na</u></p>	

forma da Lei n° 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

Art. 611. Ficam revogadas a Portaria SVS/MS n° 500, de 09 de outubro de 1997 e a Resolução RDC n° 210, de 04 de agosto de 2003.

Art. 612. Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO
ANEXO

Tabela 1 – Limites para contaminação microbiológica

<u>Graus</u>	<u>Amostra de ar (UFC/m³)</u>	<u>Placas de Sedimentação (diâmetro de 90mm) (UFC/4horas)¹</u>	<u>Placas de contato (diâmetro de 55mm) (UFC/placa)</u>	<u>Teste de contato das luvas (5 dedos) (UFC/luva)</u>
<u>A</u>	<u>< 1</u>	<u>< 1</u>	<u>< 1</u>	<u>< 1</u>
<u>B</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>C</u>	<u>100</u>	<u>50</u>	<u>25</u>	<u>-</u>
<u>D</u>	<u>200</u>	<u>100</u>	<u>50</u>	<u>-</u>

¹As placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas

Tabela 2 - Sistema de classificação do ar para a produção de produtos estéreis.

CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION

4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table:

Grau	Em repouso		Em operação
	Número máximo de partículas permitido/m ³		
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm	≥ 0,5 µm
A	3 520	20	3.520
B	3.520	29	352.000
C	352.000	2.900	3.520.000
D	3.520.000	29.000	Não definida

Grade	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined

Tabela 3 – Comparação entre os diferentes sistemas de classificação para áreas limpas, em repouso.

<i>OMS - GMP</i>	<i>Estados Unidos (habitual)</i>	<i>ABNT NBR ISO 14644-1</i>	<i>EC – GMP</i>
------------------	----------------------------------	-----------------------------	-----------------

Grau A	Classe 100	ISO 4,8*	Grau A
Grau B	Classe 100	ISO 5	Grau B
Grau C	Classe 10.000	ISO 7	Grau C
Grau D	Classe 100.000	ISO 8	Grau D

* Fonte: *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products. Revisão: novembro de 2008.*

PART B. SPECIFIC GUIDANCE ON SELECTED PRODUCT TYPES

B1. ANIMAL SOURCED PRODUCTS

This guidance applies to animal materials which includes materials from establishments such as abattoirs. Since the supply chains can be extensive and complex, controls based on QRM principles need to be applied, see also requirements of appropriate pharmacopoeial monographs, including the need for specific tests at defined stages. Documentation to demonstrate the supply chain traceability²¹ and clear roles of participants in the supply chain, typically including a sufficiently detailed and current process map, should be in place.

1. Monitoring programmes should be in place for animal disease that are of concern to human health. Organisations should take into account reports from trustworthy sources on national disease prevalence and control measures when compiling their assessment of risk and mitigation factors. Such organisations include the World Organisation for Animal Health (OIE, Office International des Epizooties²²). This should be supplemented by information on health monitoring and control programme(s) at national and local levels, the latter to include the sources (e.g. farm or feedlot) from which the animals are drawn and the control measures in place during transport to the abattoirs.

2. Where abattoirs are used to source animal tissues, they should be shown to operate to stringent standards. Account should be taken of reports from national regulatory organisations²³ which verify compliance with the requirements of food, safety, quality and veterinary and plant health legislation.

²¹ See PIC/S GMP Chapter 5.

²² http://www.oie.int/eng/en_index.htm

²³ In the EEA, this is the Food and Veterinary Office http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm.

	<p>3. Control measures for the pharmaceutical raw materials at establishments such as abattoirs should include appropriate elements of Quality Management System to assure a satisfactory level of operator training, materials traceability, control and consistency. These measures may be drawn from sources outside PIC/S GMP but should be shown to provide equivalent levels of control.</p>
	<p>4. Control measures for material should be in place which prevent interventions which may affect the quality of materials, or which at least provides evidence of such activities, during their progression through the manufacturing and supply chain. This includes the movement of material between sites of initial collection, partial and final purification(s), storage sites, hubs, consolidators and brokers. Details of such arrangements should be recorded within the traceability system and any breaches recorded, investigated and actions taken.</p>
	<p>5. Regular audits of the raw material supplier should be undertaken which verify compliance with controls for materials at the different stages of manufacture. Issues must be investigated to a depth appropriate to their significance, for which full documentation should be available. Systems should also be in place to ensure that effective corrective and preventive actions are taken.</p>
	<p>6. Cells, tissues and organs intended for the manufacture of xenogeneic cell-based medicinal products should be obtained only from animals that have been bred in captivity (barrier facility) specifically for this purpose and under no circumstances should cells, tissues and organs from wild animals or from abattoirs be used. Tissues of founder animals similarly should not be used. The health status of the animals should be monitored and documented.</p>
	<p>7. For xenogeneic cell therapy products appropriate guidance in relation to procurement and testing of animal cells should be followed²⁴.</p>
	<p>B2. ALLERGEN PRODUCTS</p>
	<p>Materials may be manufactured by extraction from natural sources or manufactured by recombinant DNA technology.</p>

²⁴ In the EEA, reference is made to the EMA Guideline document on xenogeneic cell-based medicinal products (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)

	<p>1. Source materials should be described in sufficient detail to ensure consistency in their supply, e.g. common and scientific name, origin, nature, contaminant limits, method of collection. Those derived from animals should be from healthy sources. Appropriate biosecurity controls should be in place for colonies (e.g. mites, animals) used for the extraction of allergens. Allergen should be stored under defined conditions to minimise deterioration.</p>
	<p>2. The production process steps including pre-treatment, extraction, filtration, dialysis, concentration or freeze-drying steps should be described in detail and validated.</p>
	<p>3. The modification processes to manufacture modified allergen extracts (e.g. allergoids, conjugates) should be described. Intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.</p>
	<p>4. Allergen extract mixtures should be prepared from individual extracts from single source materials. Each individual extract should be considered as one active substance.</p>
	<p>B.3 ANIMAL IMMUNOSERA PRODUCTS</p>
	<p>1. Particular care should be exercised on the control of antigens of biological origin to assure their quality, consistency and freedom from adventitious agents. The preparation of materials used to immunise the source animals (e.g. antigens, hapten carriers, adjuvants, stabilising agents), the storage of such material immediately prior to immunisation should be in accordance with documented procedures.</p>
	<p>2. The immunisation, test bleed and harvest bleed schedules should conform to those approved in the CTA or MA.</p>
	<p>3. The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab or F(ab')₂) and any further modifications must be in accordance with validated and approved parameters. Where such enzymes are made up of several components, their consistency should be assured.</p>
	<p>B.4 VACCINES</p>
	<p>1. Where eggs are used, the health status of all source flocks used in the production of eggs (whether specified pathogen free or healthy flocks) should be assured.</p>

	<u>2.The integrity of containers used to store intermediate product and the hold times must be validated.</u>
	<u>3.Vessels containing inactivated product should not be opened or sampled in areas containing live biological agents.</u>
	<u>4.The sequence of addition of active ingredients, adjuvants and excipients during the formulation of an intermediate or final product must be in compliance with the manufacturing instructions or the batch record.</u>
	<u>5.Where organisms with a higher biological safety level (e.g. pandemic vaccine strains) are to be used in manufacture or testing, appropriate containment arrangements must be in place. The approval of such arrangements should be obtained from the appropriate national authority(ies) and the approval documents be available for verification.</u>
	<u>B.5 RECOMBINANT PRODUCTS</u>
	<u>1.Process condition during cell growth, protein expression and purification must be maintained within validated parameters to assure a consistent product with a defined range of impurities that is within the capability of the process to reduce to acceptable levels. The type of cell used in production may require increased measures to be taken to assure freedom from viruses. For production involving multiple harvests, the period of continuous cultivation should be within specified limits.</u>
	<u>2.The purification processes to remove unwanted host cell proteins, nucleic acids, carbohydrates, viruses and other impurities should be within defined validated limits.</u>
	<u>B6. MONOCLONAL ANTIBODY PRODUCTS</u>
	<u>1.Monoclonal antibodies may be manufactured from murine hybridomas, human hybridomas or by recombinant DNA technology. Control measures appropriate to the different source cells (including feeder cells if used) and materials used to establish the hybridoma / cell line should be in place to assure the safety and quality of the product. It should be verified that these are within approved limits. Freedom from viruses should be given particular emphasis. It should be noted that data originating from products generated by</u>

	<u>the same manufacturing technology platform may be acceptable to demonstrate suitability.</u>
	<u>2.Criteria to be monitored at the end of a production cycle and for early termination of production cycle should be verified that these are within approved limits.</u>
	<u>3.The manufacturing conditions for the preparation of antibody sub-fragments (e.g. Fab, F(ab')₂, scFv) and any further modifications (e.g. radio labelling, conjugation, chemical linking) must be in accordance with validated parameters.</u>
	<u>B7. TRANSGENIC ANIMAL PRODUCTS</u>
	<u>Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.</u>
	<u>1.A range of species may be used to produce biological medicinal products, which may be expressed into body fluids (e.g. milk) for collection and purification. Animals should be clearly and uniquely identified and backup arrangements should be put in place in the event of loss of the primary marker.</u>
	<u>2.The arrangements for housing and care of the animals should be defined such that they minimise the exposure of the animals to pathogenic and zoonotic agents. Appropriate measures to protect the external environment should be established. A health-monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the animal and on previous batches of product should be determined. Care should be taken to ensure that any therapeutic products used to treat the animals do not contaminate the product.</u>
	<u>3.The genealogy of the founder animals through to production animals must be documented. Since a transgenic line will be derived from a single genetic founder animal, materials from different transgenic lines should not be mixed.</u>
	<u>4.The conditions under which the product is harvested should be in accordance with MA or CTA conditions. The harvest schedule and conditions under which animals</u>

	<u>may be removed from production should be performed according to approved procedures and acceptance limits.</u>
	<u>B8. TRANSGENIC PLANT PRODUCTS</u>
	<u>Consistency of starting material from a transgenic source is likely to be more problematic than is normally the case for non-transgenic biotechnology sources. Consequently, there is an increased requirement to demonstrate batch-to-batch consistency of product in all respects.</u>
	<u>1.Additional measures, over and above those given in Part A, may be required to prevent contamination of master and working transgenic banks by extraneous plant materials and relevant adventitious agents. The stability of the gene within defined generation numbers should be monitored.</u>
	<u>2.Plants should be clearly and uniquely identified, the presence of key plant features, including health status, across the crop should be verified at defined intervals through the cultivation period to assure consistency of yield between crops.</u>
	<u>3.Security arrangements for the protection of crops should be defined, wherever possible, such that they minimise the exposure to contamination by microbiological agents and cross-contamination with non-related plants. Measures should be in place to prevent materials such as pesticides and fertilisers from contaminating the product. A monitoring programme should be established and all results documented, any incident should be investigated and its impact on the continuation of the crop in the production programme should be determined.</u>
	<u>4.Conditions under which plants may be removed from production should be defined. Acceptance limits should be set for materials (e.g. host proteins) that may interfere with the purification process. It should be verified that the results are within approved limits.</u>
	<u>5.Environmental conditions (temperature, rain), which may affect the quality attributes and yield of the recombinant protein from time of planting, through cultivation to harvest and interim storage of harvested materials should be documented. The principles in documents such as ‘Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal</u>

	origin ²⁵ should be taken into account when drawing up such criteria.
	B9. GENE THERAPY PRODUCTS²⁶
	1. There are potentially 2 types of GT products (vectors and genetically modified cells) and both are within the scope of the guidance in this section. For cell based GT products, some aspects of guidance in section B10 may be applicable. Since the cells used in the manufacture of gene therapy products are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors. The robustness of the control and test measures for such starting materials, cryoprotectants, culture media, cells and vectors should be based on QRM principles and in line with the MA or CTA. Established cell lines used for viral vector production and their control and test measures should similarly be based on QRM principles. Virus seed lots and cell banking systems should be used where relevant.
	2. Factors such as the nature of the genetic material, type of (viral or non-viral) vector and type of cells have a bearing on the range of potential impurities, adventitious agents and cross-contaminations that should be taken into account as part of the development of an overall strategy to minimise risk. This strategy should be used as a basis for the design of the process, the manufacturing and storage facilities and equipment, cleaning and decontamination procedures, packaging, labelling and distribution.
	3. The manufacture and testing of gene therapy medicinal products raises specific issues regarding the safety and quality of the final product and safety issues for recipients and staff. A risk based approach for operator, environment and patient safety and the implementation of controls based on the biological hazard class should be applied. Legislated local and, if applicable, international safety measures should be applied.
	4. Personnel (including QC and maintenance staff) and material flows, including those for storage and testing (e.g. starting materials, in-process and final product

²⁵ EMA, WHO or equivalent

²⁶ In the EEA, Part IV (1) of Directive 2001/83/EC as revised in 2009 contains a definition of gene therapy (GT) medicinal products.

	<p>samples and environmental monitoring samples), should be controlled on the basis of QRM principles, where possible utilising unidirectional flows. This should take into account movement between areas containing different genetically modified organisms and areas containing non-genetically-modified organisms.</p>
	<p>5.Any special cleaning and decontamination methods required for the range of organisms being handled should be considered in the design of facilities and equipment. Where possible, the environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of the specific organisms being cultivated.</p>
	<p>6.Where replication limited vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors.</p>
	<p>7.An emergency plan for dealing with accidental release of viable organisms should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use. An assessment of impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.</p>
	<p>8.Facilities for the manufacture of viral vectors should be separated from other areas by specific measures. The arrangements for separation should be demonstrated to be effective. Closed systems should be used wherever possible, sample collection additions and transfers should prevent the release of viral material.</p>
	<p>9.Concurrent manufacture of different viral gene therapy vectors in the same area is not acceptable. Concurrent production of non-viral vectors in the same area should be controlled on the basis of QRM principles. Changeover procedures between campaigns should be demonstrated to be effective.</p>
	<p>10.A description of the production of vectors and genetically modified cells should be available in sufficient detail to ensure the traceability of the products from the starting material (plasmids, gene of interest and regulatory sequences, cell banks, and viral or non viral vector stock) to the finished product.</p>
	<p>11.Shipment of products containing and/or consisting of GMO should conform to appropriate legislation.</p>
	<p>12.The following considerations apply to the ex-vivo gene transfer to recipient cells:</p>

	<p>(a) These should take place in facilities dedicated to such activities where appropriate containment arrangements exist.</p> <p>(b) Measures (including considerations outlined under paragraph 10 in Part A) to minimise the potential for cross-contamination and mix-up between cells from different patients are required. This should include the use of validated cleaning procedures. The concurrent use of different viral vectors should be subject to controls based on QRM principles. Some viral vectors (e.g. Retro- or Lenti-viruses) cannot be used in the manufacturing process of genetically modified cells until they have been shown to be devoid of replication-competent contaminating vector.</p> <p>(c) Traceability requirements must be maintained. There should be a clear definition of a batch, from cell source to final product container(s).</p> <p>(d) For products that utilise non-biological means to deliver the gene, their physico-chemical properties should be documented and tested.</p>
	<p><u>B.10 SOMATIC AND XENOGENEIC CELL THERAPY PRODUCTS AND TISSUE ENGINEERED PRODUCTS²⁷</u></p>
	<p>For genetically modified cell based products that are not classified as GT products, some aspects of guidance in section B9 may be applicable.</p>
	<p>1. Use should be made, where they are available, of authorised sources (i.e. licensed medicinal products or medical devices which have gone through a conformity assessment procedure²⁸) of additional substances (such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, scaffolds, matrices).</p>
	<p>2. Where devices, including custom-made devices, are incorporated as part of the products:</p> <p>(a) There should be written agreement between the manufacturer of the medicinal product and the manufacturer of the medical device, which should provide enough information</p>

²⁷ In the EEA, Annex I, Part IV (2) of Directive 2001/83/EC as amended in 2009 contains a definition of somatic cell therapy (SCT) medicinal products and the definition of a tissue engineered medicinal product is given in Article 2 of Regulation 1394/2007/EC.

²⁸ In the EU/EEA, these devices are marked "CE".

	<p>on the medical device to avoid alteration of its properties during manufacturing of the ATMP. This should include the requirement to control changes proposed for the medical device.</p> <p>(b) The technical agreement should also require the exchange of information on deviations in the manufacture of the medical device.</p>
	<p>3. Since somatic cells are obtained either from humans (autologous or allogeneic) or animals (xenogeneic), there is a potential risk of contamination by adventitious agents. Special considerations must be applied to the segregation of autologous materials obtained from infected donors or related to cell pooling. The robustness of the control and test measures put in place for these source materials should be ensured. Animals from which tissues and cells are collected should be reared and processed according to the principles defined in the relevant guidelines²⁹.</p>
	<p>4. Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing. The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval. Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.</p>
	<p>5. Sterility tests should be conducted on antibiotic-free cultures of cells or cell banks to provide evidence for absence of bacterial and fungal contamination and consider the detection of fastidious organism.</p>
	<p>6. Where relevant, a stability-monitoring programme should be in place together with reference and retain samples in sufficient quantity to permit further examination.</p>
	<p><u>GLOSSARY TO ANNEX 2</u></p> <p>Entries are only included where the terms are used in Annex 2 and require further explanation. Definitions which already exist in legislation are cross-referenced only.</p>

²⁹ In the EEA, see CHMP guidance.

Adjuvant. A chemical or biological substance that enhances the immune response against an antigen.

Advance Therapeutic Medicinal Products (ATMP). ATMP means any of the following medicinal products for human use: gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered medicinal products³⁰.

Allergoids. Allergens which are chemically modified to reduce IgE reactivity.

Antigens. Substances (e.g. toxins, foreign proteins, bacteria, tissue cells) capable of inducing specific immune responses.

Antibody. Proteins produced by the B-lymphocytes that bind to specific antigens. Antibodies may be divided into 2 main types based on key differences in their method of manufacture:

Monoclonal antibodies (MAb) – homogenous antibody population obtained from a single clone of lymphocytes or by recombinant technology and which bind to a single epitope.

Polyclonal antibodies – derived from a range of lymphocyte clones, produced in human and animals in response to the epitopes on most ‘non-self’ molecules.

Area. A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit.

Bioburden. The level and type (i.e. objectionable or not) of micro-organism present in raw materials, media, biological substances, intermediates or products. Regarded as contamination when the level and/or type exceed specifications.

Biological medicinal product. A biological medicinal product is a product, of which the active substance is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physico-chemical/biological testing, together with the production process and its control³¹.

Biosafety level (BSL). The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause

³⁰ In the EEA, see Article 2(1) of Regulation EC 1394/2007.

³¹ In the EEA, see Annex 1 to 2001/83/EC – 3.2.1.1(b).

human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).

Campaigned manufacture. The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.

Closed system. Where a drug substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.

Contained use. An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.

Deliberate release. The deliberate release into the environment of genetically modified organisms.

Ex-vivo. Where procedures are conducted on tissues or cells outside the living body and returned to the living body.

Feeder cells. Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.

Fermenter. In case of (mammalian) cell lines the term fermenter should be understood as bioreactor.

Gene. A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).

Gene transfer. A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as nonviral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed *transduced cells*.

Genetically modified organism (GMO) – means an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination.

Hapten. A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a ‘carrier’ molecule.

Hybridoma. An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.

In-vivo. Procedures conducted in living organisms.

Look-back: documented procedure to trace biological medicinal substances or products which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials when either such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent(s) or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.

Master cell bank (MCB). An aliquot of a single pool of cells which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks. **Master virus seed (MVS)** – as above, but in relation to viruses; **master transgenic bank** – as above but for transgenic plants or animals.

Monosepsis (axenic). A single organism in culture which is not contaminated with any other organism.

Multi-product facility. A facility that manufactures, either concurrently or in campaign mode, a range of different biological medicinal substances and products and within which equipment train(s) may or may not be dedicated to specific substances or products.

Plasmid. A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.

Primary cell lot – a pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications.

Responsible Person (RP). A person responsible for securing that each batch of (biological) active substance or medicinal product has been manufactured and checked in compliance with the laws in force and in accordance with the specifications and/or requirements of the marketing authorisation. The RP is equivalent to the EU term “Qualified Person”³².

³² In the EEA, see Article 48 of Directive 2001/83/EC and Article 52 of Directive 2001/82/EC.

Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment. This term is equivalent to the EU term “Responsible Person”³³.

Scaffold – a support, delivery vehicle or matrix that may provided structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.

Somatic cells. Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) or xenogeneic (from animals) somatic living cells, that have been manipulated or altered ex vivo, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effects.

Specified pathogen free (SPF) – animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.

Transgenic. An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.

Vector. An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.

Viral vector. A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.

Working cell bank (WCB) – a homogeneous pool of micro-organisms or cells, that are distributed uniformly into a number of containers derived from a MCB that are stored in such a way to ensure stability and for use in production. **Working virus seed (WVS)** – as above but in relation to viruses, **working transgenic bank** – as above but for transgenic plants or animals.

Zoonosis. Animal diseases that can be transmitted to humans.

³³ In the EEA, see Article 17 of Directive 2004/23/EC.

