

# MANUAL DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA MEDICAMENTOS ANEXOS

PE 009-14 (Anexos)  
1º de julho de 2018

## ANEXO 1

### FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS

#### PRINCÍPIO

A fabricação de produtos estéreis está sujeita a requerimentos especiais, a fim de minimizar os riscos de contaminação microbológica, e contaminação por material particulado e pirogênico. Muito depende da habilidade, treinamento e atitudes do pessoal envolvido. A Garantia de Qualidade é particularmente importante, e este tipo de fabricação deve seguir cuidadosa e rigorosamente os métodos de preparação e procedimentos estabelecidos e validados.

No que se refere à esterilização e a outros aspectos relativos à qualidade, não se deve contar apenas com testes de processos finais ou de produto acabado, sendo particularmente importante a “garantia de qualidade”.

Nota: Este guia não estabelece métodos detalhados para determinação da limpeza microbológica e de partículas do ar, superfícies etc. Deverá ser feita referência a outros documentos, como os padrões EN/ISO.

#### GERAL

1. A fabricação de produtos estéreis deverá ser realizada em áreas limpas com entradas de câmara de vácuo destinadas à entrada da equipe e/ou de equipamentos e materiais. As áreas limpas deverão ser mantidas de acordo

com procedimento de limpeza apropriado e receber ar que tenha passado por filtros de eficiência apropriada.

2. As várias operações de preparação de componentes, preparação do produto e enchimento devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa. As operações de fabricação são divididas em duas categorias; a primeira é onde, o produto passa por esterilização terminal e, e a segunda é onde, são conduzidas esterilizações assépticas em alguma ou em todas as etapas.

3. As áreas limpas para a fabricação de produtos estéreis são classificadas de acordo com as características exigidas do ambiente. Cada operação de fabricação requer um nível de limpeza ambiental adequado no estado operacional, a fim de minimizar os riscos de contaminação de material particulado ou microbiológico do produto ou materiais manuseados.

Para atender às condições “em operação”, essas áreas deverão ser projetadas para atingir certos níveis especificados de limpeza do ar também no estado de “em repouso”. O estado “em repouso” é a condição em que a instalação é montada, está em operação, está completa com o equipamento de produção, mas sem a equipe operacional presente. O estado “em operação” é a condição em que a instalação está funcionando no modo operacional, definido com o número especificado de funcionários trabalhando.

Os estados “em operação” e “em repouso” deverão ser definidos para cada sala limpa ou conjunto de salas limpas.

Para a fabricação de medicamentos estéreis, poderão ser distinguidos 4 graus.

Grau A: Zona local para operações de alto risco, como, por exemplo, a zona de enchimento, tampas, ampolas e frascos abertos, com contato assépticas. Normalmente, essas condições são fornecidas por uma estação de trabalho com fluxo de ar laminar. Os sistemas de fluxo de ar laminar devem fornecer uma velocidade do ar homogênea na faixa de 0,36 a 0,54 m/s (valor de orientação) no ambiente de trabalho das salas limpas abertas. A manutenção do sistema laminar deve ser demonstrada e validada.

Um fluxo de ar unidirecional e com velocidades mais baixas poderão ser usados em isoladores fechados e caixas de luvas.

Grau B: Para preparação e enchimento assépticos, esta é a condição do ambiente circundante para a zona de grau A.

Grau C e D: Áreas limpas para a realização de estágios menos críticos na fabricação de produtos estéreis

## **CLASSIFICAÇÃO DO APARELHO DE LIMPEZA DO AR E DA LIMPEZA DA SALA**

4. As salas limpas e os aparelhos de limpeza do ar deverão ser classificados de acordo com a norma EN ISO 14644-1. A classificação deverá ser claramente

diferenciada do monitoramento ambiental do processo operacional. A concentração máxima permitida de partículas no ar para cada grau é dada na seguinte tabela:

Grau	Número máximo de partículas/m <sup>3</sup> permitido igual ou maior que o dimensionamento tabelado			
	Em repouso		Em funcionamento	
	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	não definido	não definido

5. Para fins de classificação em zonas de Grau A, um volume de amostra mínimo de 1m<sup>3</sup> deverá ser retirado por local de amostragem. Para o Grau A, a classificação de partículas no ar é ISO 4.8 ditada pelo limite para partículas  $\geq 5,0 \mu\text{m}$ . Para o Grau B (em repouso), a classificação de partículas no ar é ISO 5 para ambos os tamanhos de partículas considerados. Para o Grau C (em repouso e em operação), a classificação de partículas no ar é ISO 7 e ISO 8, respectivamente. Para o Grau D (em repouso) a classificação de partículas no ar é ISO 8. Para fins de classificação, a metodologia EN/ISO 14644-1 define o número mínimo de locais de amostra e o tamanho da amostra com base na classificação limite do maior tamanho estabelecida para a partícula e no método de avaliação dos dados coletados.
6. Os contadores de partículas portáteis com comprimento curto da tubulação da amostra deverão ser usados para fins de classificação, devido à taxa relativamente mais alta de precipitação de partículas  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  em sistemas remotos de amostragem com longos comprimentos de tubulação. As cabeças de amostras isocinéticas deverão ser usadas em sistemas de fluxo de ar unidirecionais.
7. A classificação “Em operação” poderá ser demonstrada durante operações normais, operações simuladas ou durante os media-fills, quando o pior cenário da simulação é requerido. A norma EN ISO 14644-2 provê informações sobre testes, a fim de demonstrar a conformidade contínua com as classificações de limpeza atribuídas.

## MONITORAMENTO DO APARELHO DE LIMPEZA DO AR E DA LIMPEZA DA SALA

8. Salas limpas e aparelhos de limpeza de ar deverão ser monitorados rotineiramente durante o funcionamento e nos locais de monitoramento, com base em um estudo formal de análise de risco, sendo os resultados obtidos durante a classificação das salas e/ou dos aparelhos de limpeza do ar.
9. Para as zonas de Grau A, o monitoramento de partículas deverá ser realizado ao longo de toda a duração dos processos críticos, incluindo a montagem do equipamento, exceto quando justificado por contaminantes no processo que danificariam o contador de partículas ou representariam um perigo, como por exemplo no caso de organismos vivos e riscos radiológicos. Nesses casos, o monitoramento ao longo das operações de rotina do equipamento deverá ser realizado antes da exposição ao risco. O monitoramento durante as operações simuladas também deverá ser executado. A zona de Grau A deverá ser monitorada com tal frequência e com tamanho de amostra adequado para que todas as intervenções, eventos transitórios e qualquer deterioração do sistema sejam capturados e os alarmes sejam disparados, caso os limites de alerta sejam excedidos. É compreensível que nem sempre se possam demonstrar baixos níveis de partículas de  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  nos processos de enchimento, quando este estiver em andamento, devido à geração de partículas ou gotículas do próprio produto.
10. Recomenda-se que seja utilizado um sistema semelhante para zonas de Grau B, embora a frequência de amostragem possa ser reduzida. A importância do sistema de monitoramento de partículas deverá ser determinada pela eficácia da segregação entre as zonas adjacentes de Grau A e B. A zona de Grau B deverá ser monitorada com tal frequência e com tamanho de amostragem adequado, que mude os níveis de contaminação e qualquer deterioração do sistema seria capturada e os alarmes disparados, se os limites de alerta fossem excedidos.
11. Os sistemas de monitoração de partículas transportados pelo ar poderão consistir em contadores de partículas independentes; uma rede de pontos de amostragem acessados sequencialmente conectados por um tubo de distribuição a um único contador de partículas, ou uma combinação de ambos. O sistema selecionado deverá ser apropriado para o tamanho considerado das partículas. Quando sistemas de amostragem remota forem usados, o comprimento da tubulação e os raios de quaisquer curvas na tubulação deverão ser considerados no contexto de perdas de partículas na tubulação. A seleção do sistema de monitoramento deverá levar em consideração qualquer risco apresentado pelos materiais utilizados na fabricação, por exemplo, aqueles envolvendo organismos vivos ou radiofármacos.
12. Os tamanhos das amostras tomadas para fins de monitoramento usando sistemas automatizados normalmente serão uma função da taxa de amostragem do sistema usado. Não é necessário que o volume da amostragem seja o mesmo usado para a classificação formal de salas limpas e aparelhos de limpeza do ar.

13. Nas zonas de Grau A e B, o monitoramento da contagem da concentração de partículas  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  assume um significado particular, pois é uma importante ferramenta de diagnósticos para a detecção antecipada de falhas. A indicação ocasional da contagem de partículas  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  poderá ser composta de contagens falsas devido ao ruído eletrônico, luzes difusas, coincidências etc. No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos é um indicador de um possível evento de contaminação e deverá ser investigada. Tais eventos poderão indicar falhas precoces do sistema SAVAC, falhas no equipamento de enchimento, podendo também diagnosticar práticas inadequadas durante a configuração da máquina e a operação de rotina.
14. Os limites de partículas dados na tabela para o estado “em repouso” deverão ser alcançados após um curto período de “limpeza” de 15 a 20 minutos (valor de orientação) em um estado automatizado, após a conclusão das operações.
15. O monitoramento das áreas de Grau C e D na operação deve ser realizado de acordo com os princípios da gestão de risco à qualidade. Os requerimentos e limites de alertas/ação dependerão da natureza das operações realizadas, mas o “período de limpeza” recomendado deverá ser atingido.
16. Outras características, como a temperatura e a umidade relativa, dependem do produto e da natureza das operações realizadas. Estes parâmetros não poderão interferir no padrão de limpeza definido.
17. Seguem na tabela abaixo exemplos de operações a serem realizadas nos vários graus (vide também os parágrafos 28 a 35):

Grau	Exemplos de operações de produtos com esterilização terminal (vide parágrafos 28 a 30)
A	Enchimento de produtos, quando excepcionalmente em risco
C	Preparação de soluções, quando excepcionalmente em risco. Enchimento de produtos
D	Preparação de soluções e componentes para posterior enchimento

Grau	Exemplos de operações para preparações assépticas (vide parágrafos 31 a 35)
A	Preparação e enchimento asséptico
C	Preparação de soluções a serem filtradas
D	Manuseio de componentes após lavagem

18. Quando são realizadas operações assépticas, a monitoração deverá ser frequente, por meio de métodos como placas de sedimentação, amostragem de ar volumétrico e de superfície (por exemplo, cotonetes e placas de contato).

Os métodos de amostragem usados nestas operações não podem interferir na zona de proteção. Os resultados do monitoramento devem ser considerados ao se revisar a documentação do lote para a liberação do produto acabado. Superfícies e equipes devem ser monitorados após operações essenciais. A monitoração microbiológica adicional também é necessária fora das operações de produção, por exemplo, após a validação dos sistemas, limpeza e higienização.

19. Os limites recomendados para o monitoramento microbiológico de áreas limpas durante a operação:

Limites recomendados para a contaminação microbiológica <sup>(a)</sup>				
Grau	Amostra do ar cfu/m <sup>3</sup>	Placas de sedimentação (diâmetro 90 mm), cfu/4 horas <sup>(b)</sup>	Placas de contato (diâmetro 55 mm), cfu/placa	Luva 5 dedos cfu/luva
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas: <sup>(a)</sup> Estes são valores médios.

<sup>(b)</sup> Placas de sedimentação individuais poderão ficar expostas por menos de 4 horas.

20. Devem ser estabelecidos limites adequados de alerta e ação para os resultados do monitoramento de partículas e microbiológicos. Se esses limites forem excedidos, os procedimentos operacionais deverão descrever ações corretivas.

## TECNOLOGIA DE ISOLADORES

21. A utilização da tecnologia de isoladores para minimizar as intervenções humanas em áreas de processamento poderá resultar em uma diminuição significativa no risco de contaminação microbiológica proveniente do ambiente de produtos preparados assepticamente. Existem muitos modelos possíveis de isoladores e dispositivos de transferência. O isolador e o ambiente circundante devem ser projetados de modo que a qualidade do ar, requerida para as respectivas zonas, possa ser alcançada. Os isoladores são construídos com vários materiais mais ou menos propensos a perfurações e vazamentos. Os dispositivos de transferência podem variar de uma única porta para projetos de portas duplas e até a sistemas totalmente selados, que incorporam mecanismos de esterilização.

22. A transferência de materiais para dentro e para fora da unidade é uma das maiores fontes potenciais de contaminação. Em geral, a área dentro do isolador é a zona local para manipulações de alto risco, embora seja reconhecido que o fluxo de ar laminar pode não existir no ambiente de trabalho de todos esses dispositivos.
23. A classificação do ar requerida para o ambiente circundante depende do desenho do isolador e de sua aplicação. Esse deve ser controlado e, para o processamento asséptico, deve haver uma classificação de no mínimo grau D.
24. Os isoladores somente devem ser utilizados após a devida validação. A validação deve considerar todos os fatores críticos da tecnologia de isoladores, como por exemplo, a qualidade do ar interna e externa do isolador, a higienização do isolador, o processo de transferência de materiais e a integridade do isolador.
25. O monitoramento deverá ser realizado rotineiramente e deverá incluir testes frequentes de vazamento do isolador e do sistema de mangas/luvas.

## **TECNOLOGIA DE SOPRO/ENVASE/SELAGEM (BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY)**

26. As unidades de sopro/envase/selagem são equipamentos construídos para, em uma operação contínua, formar recipientes a partir de granulados termoplásticos, envasar e depois selar, tudo por uma máquina automática. O equipamento de sopro/envase/selagem utilizado para a produção asséptica, equipado com sistema eficaz de insuflamento de ar de grau A, pode ser instalado em, um ambiente de no mínimo Grau C, desde que seja utilizado vestimenta para grau A/B. O ambiente deverá obedecer aos limites viáveis e inviáveis em repouso e ao limite viável somente quando em operação. Os equipamentos de sopro/envase/selagem utilizados para a fabricação de produtos que são esterilizados terminalmente deverão ser instalados em, um ambiente de no mínimo Grau D.
27. Devido a essa tecnologia especial, devem ser atendidos, no mínimo, aos seguintes itens:
  - desenho e qualificação de equipamentos;
  - validação e reprodutibilidade de limpeza no local e sua esterilização no local;
  - classificação de limpeza da área onde o equipamento está instalado;
  - treinamento de operadores e de vestimenta;
  - intervenções nas zonas críticas do equipamento, incluindo qualquer montagem asséptica anterior ao início do envase;

## **PRODUTOS DE ESTERILIZAÇÃO TERMINAL**

28. A preparação dos materiais e da maioria dos produtos deverá ser feita em ambiente de no mínimo Grau D, a fim de oferecer baixo risco de contaminação microbiológica e de partículas, adequadas para a filtração e esterilização. Quando o produto está em risco alto ou incomum de contaminação microbiológica (por exemplo, porque o produto suporta ativamente o crescimento microbiológico ou quando deve ser mantido por um longo tempo antes da esterilização ou quando o produto é, necessariamente, processado não necessariamente em recipientes fechados), a preparação deve ser realizada em ambiente de Grau C.
29. O enchimento de produtos de esterilização terminal deverá ser realizado minimamente em ambiente de Grau C.
30. Quando o produto estiver em risco incomum de contaminação pelo ambiente, por exemplo, porque o processo de enchimento é lento ou porque os recipientes são de boca larga, ou porque estão necessariamente expostos por mais de alguns segundos antes da vedação, o enchimento deve ser efetuado em uma zona de grau A com, minimamente Grau C de fundo no ambiente circundante. A preparação e o enchimento de pomadas, cremes, suspensões e emulsões devem, ser normalmente realizados em um ambiente de Grau C, antes da esterilização terminal.

## **PREPARAÇÃO ASSÉPTICA**

31. Os materiais, após a lavagem, devem ser manuseados minimamente em, um ambiente de Grau D. O manuseio de materiais de partida e materiais estéreis, a menos que seja submetido à esterilização ou filtração através de um filtro de retenção de micro-organismos, posteriormente no processo, deverá ser feito em um ambiente de Grau A com Grau B no ambiente circundante.
32. A preparação de soluções que passarão por filtração esterilizante durante o processo deverá ser realizada em um ambiente de Grau C; se não forem filtradas, a preparação dos materiais e produtos deverá ser feita em um ambiente de Grau A com ambiente circundante de Grau B.
33. O manuseio e o enchimento de produtos preparados assepticamente devem ser feitos em um ambiente de Grau A, com um Grau B no ambiente circundante.
34. Antes do término da vedação, a transferência de recipientes parcialmente fechados, como os utilizados em liofilização, deve ser feita em um ambiente de Grau A com ambiente circundante de Grau B ou em bandejas de transferência seladas em um ambiente de Grau B.
35. A preparação e o envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deverão ser feitos em um ambiente de Grau A com ambiente circundante de Grau B, quando o produto for exposto e não for posteriormente filtrado.



## PESSOAL

36. Apenas o número mínimo requerido de pessoas deverá estar presente nas áreas limpas; isto é particularmente importante durante os processos assépticos. Se possível, as inspeções e controles devem ser realizados ao lado de fora dessas das áreas.
37. Todo o pessoal (incluindo de limpeza e de manutenção) que desenvolva atividades nessas áreas deve receber treinamento inicial e regular em disciplinas relevantes para à produção de produtos estéreis incluindo referência à questão de higiene pessoal e conceitos básicos de microbiologia. Caso seja necessário o ingresso nessas áreas que de pessoas que não tenham recebido treinamento devem ser tomados cuidados específicos quanto à supervisão e instrução das mesmas.
38. O pessoal que estiver participando de atividades relacionadas à produção de produtos em substrato de tecido animal ou de culturas de microrganismos, diferentes daqueles no processo de fabricação em curso, não devem entrar nas áreas de produção de produtos estéreis, a menos que sejam aplicados procedimentos de descontinuação para entrada rigorosos e claramente definidos.
39. A adoção de padrões elevados de higiene pessoal e limpeza é essencial. O pessoal envolvido na fabricação de preparações estéreis deve ser instruído a relatar qualquer condição de saúde que possa contribuir na disseminação de contaminantes; é recomendável que se faça exames de saúde periódicos no caso de tais condições de saúde. As ações a serem tomadas com relação à pessoas que possam estar introduzindo riscos-microbiológicos indevidos devem ser tomadas por uma pessoa competente para tal.
40. Relógios de pulso, maquiagem e joias não poderão ser usadas nas áreas limpas.
41. A troca e a lavagem deverão seguir um procedimento escrito destinado a minimizar a contaminação da área limpa para troca de roupas ou a passagem de contaminantes para as áreas limpas.
42. A roupa e sua qualidade deverão ser apropriadas para o processo e ao Grau da área de trabalho, devendo ser usadas de forma a proteger o produto contra a contaminação.
43. A descrição das roupas necessárias para cada Grau é dada abaixo:
  - Grau D: O cabelo e, quando for o caso a barba e bigode, devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas protetoras e sapatos ou galochas. As medidas apropriadas deverão ser tomadas a fim de se evitar qualquer contaminação proveniente das áreas externas.
  - Grau C: Os cabelos, e, sempre que for o caso da barba e do bigode, deverão ser cobertos. A vestimenta apropriada com uma ou duas peças, unidas nos pulsos e com gola alta e sapatos ou sapatilhas apropriadas deverá ser usada. A roupa não pode soltar nenhuma fibra ou partículas.
  - Graus A/B: Deve ser utilizado capuz que envolva totalmente o cabelo e, quando for o caso, a barba e o bigode. Traje. Sua borda inferior deve

ser colocada para dentro da vestimenta uma máscara facial deve ser usada para evitar o que sejam espalhadas gotas de suor. Devem ser usadas luvas de borracha ou de plástico esterilizadas e apropriadas, sem pó, bem como calçados esterilizados ou desinfetados. As barras das calças devem ser colocadas dentro do calçado e as mangas do vestuário dentro das luvas. A vestimenta de proteção não poderá soltar nenhuma fibra partícula, retendo as partículas liberadas pelo corpo de quem a estiver utilizando.

44. As roupas de uso pessoal não poderão ser levadas para áreas de paramentação que dão acesso aos cômodos dos Graus B e C. Para cada trabalhador em uma área de Grau A/B, deverão ser fornecidas roupas de proteção limpas (esterilizadas ou adequadamente higienizadas) em cada sessão de trabalho. As luvas deverão ser desinfetadas regularmente durante as operações. Máscaras e luvas deverão ser trocadas minimamente para cada sessão de trabalho.
45. As roupas utilizadas na área limpa deverão ser levadas e manuseadas de tal forma que evite a liberação de contaminantes adicionais que possam ser espalhados posteriormente. Essas operações deverão seguir procedimentos escritos. É recomendável contar com uma lavanderia à parte destinada exclusivamente para esse tipo de roupa. O tratamento inadequado das roupas danificará as fibras e poderá aumentar o risco de contaminação por partículas.

## **INSTALAÇÕES**

46. Em áreas limpas, todas as superfícies expostas deverão ser lisas, impermeáveis e intactas, a fim de minimizar a propagação ou acúmulo de partículas ou micro-organismos e permitir a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfetantes, quando utilizados.
47. Para reduzir o acúmulo de poeira e facilitar a limpeza, não poderá haver cavidades não limpas e nem saliências, prateleiras, armários e equipamentos. As portas deverão ser projetadas para evitar esses casos os quais as superfícies não poderão ser limpos; portas de correr podem ser não recomendadas por este motivo.
48. Tetos falsos deverão ser selados a fim de evitar a contaminação do espaço acima deles.
49. Canos e dutos e outras utilidades deverão ser instalados, de modo a não criarem aberturas, aberturas não vedadas e superfícies difíceis de limpar.
50. Pias e ralos deverão ser proibidos em áreas de Grau A/B, usadas para a fabricação asséptica. Em outras áreas, as quebras de ar devem ser instaladas entre a máquina, a pia e os ralos. Os ralos em salas limpas de baixo grau deverão ser equipados com armadilhas ou sifões para evitar o refluxo.

51. Os vestiários das áreas limpas devem ser projetados sob a forma de antecâmaras fechadas e usados de forma a permitir a separação física dos diferentes estágios de mudança e, assim, minimizar a contaminação microbiana e por partículas oriundas do vestuário de proteção. Eles deverão ser lavados efetivamente com ar filtrado. O estágio final do vestiário deverá, no estado de repouso, ter o mesmo grau da área em que ele leva. O uso de vestiários separados para entrar e sair de áreas limpas pode ser necessário em algumas ocasiões. No geral, as instalações de lavagem das mãos deverão ser localizadas apenas na primeira fase dos vestiários.
52. As duas portas da antecâmara não deverão ser abertas simultaneamente. Um sistema de travamento interno ou um sistema de aviso visual e/ou sonoro deve ser operado para impedir a abertura de mais de uma porta por vez.
53. Um sistema de ventilação que insuffle ar filtrado deverá manter uma pressão positiva e um fluxo de ar das áreas em relação às áreas circundantes de um grau mais baixo, sob todas as condições operacionais, devendo nivelar a área efetivamente. As salas adjacentes de diferentes graus deverão ter uma pressão diferencial de 10 a 15 pascais (valores de referência). Deve ser dada particular atenção às zonas de alto risco, ou seja, onde o ar filtrado entra em contato com os produtos e os componentes limpos. As várias recomendações relativas a ao suprimento de ar aos diferenciais de pressão poderão ser modificadas quando for necessário conter alguns materiais, como produtos patogênicos, materiais altamente tóxicos, radioativos ou , virais e bacterianos. A descontaminação de instalações e o tratamento de ar que estiver saindo da área limpa poderão ser necessários no caso de algumas operações.
54. Deverá ser demonstrado que o sistema de ar não apresenta um risco de contaminação. Ex: deve ser assegurado que o sistema de ar não permita a disseminação de partículas originadas das pessoas, operações ou equipamentos para uma zona de maior risco do produto.
55. Um sistema de alertas deverá ser fornecido com o fim de indicar falhas no suprimento de ar. Os indicadores de diferenças de pressão deverão ser ajustados entre áreas onde essas diferenças são importantes. Essas diferenças de pressão deverão ser registradas regularmente ou documentadas.

## **EQUIPAMENTOS**

56. Não devem ser utilizadas esteiras transportadores que interliguem as áreas limpas de grau A ou B às áreas que apresentem grau de classificação de ar inferior, a menos que a própria esteira transportadoras seja continuamente esterilizada (por exemplo: um túnel esterilizador).
57. Na medida do possível, equipamentos, conexões e serviços deverão ser projetados e instalados de modo que as operações, a manutenção e os reparos possam ser realizados fora da área limpa. Se a esterilização for necessária, ela deverá ser realizada, sempre que possível, após a completa remontagem.

58. Quando a manutenção do equipamento tiver sido realizada dentro da área limpa, a área deverá ser limpa, desinfetada e/ou esterilizada quando apropriado, antes que a produção seja reiniciada, no caso dos, padrões de limpeza e/ou assepsia exigidos não tiverem sido mantidos durante o trabalho de manutenção.
59. As estações de tratamento e distribuição de água devem ser projetados, construídos e mantidos de forma a garantir uma produção confiável de água de qualidade adequada. Eles não deverão ser operados além de sua capacidade projetada. A água para preparações injetáveis deverá ser produzida, armazenada e distribuída de forma a impedir o crescimento microbiano, por exemplo, por circulação constante a uma temperatura superior a 70°C.
60. Todos os equipamentos, tais como esterilizadores, sistemas de tratamento de ar e filtração, sistemas de ventilação de ar e filtros de gás, tratamento de água, geração, armazenamento e distribuição deverão estar sujeitos à validação e manutenção planejada; deverá haver aprovação prévia antes que eles voltem a ser utilizados.

## **SANITIZAÇÃO**

61. A Sanitização de áreas limpas é particularmente importante. Elas devem ser cuidadosamente limpas, em conformidade com um procedimento estabelecido. Sempre que os desinfetantes forem usados, deve ser usado mais de um tipo. O monitoramento deverá ser realizado regularmente, com o fim de detectar o desenvolvimento de cepas resistentes.
62. Os desinfetantes e detergentes deverão ser monitorados quanto à contaminação microbiana; as diluições deverão ser mantidas em recipientes previamente limpos e só poderão ser armazenadas por períodos definidos, a menos que sejam esterilizadas. Os desinfetantes e detergentes usados nas áreas de Grau A e B deverão ser estéreis antes do uso.
63. A fumigação de áreas limpas poderá ser útil para reduzir a contaminação microbiológica em locais inacessíveis.

## **PROCESSAMENTO**

64. Deverão ser tomadas precauções para minimizar a contaminação durante todas as etapas de processamento, incluindo as etapas anteriores à esterilização.
65. As preparações de origem microbiológica não poderão ser feitas ou envasadas em áreas utilizadas para o processamento de outros medicamentos; no entanto, as vacinas de organismos mortos ou de extratos bacterianos poderão ser envasadas, após a inativação, nas mesmas instalações que outros medicamentos estéreis.

66. A validação do processamento asséptico deve incluir um teste de simulação de processo usando um meio nutriente (media fill). A seleção do meio nutriente deverá ser feita com base na dosagem do produto e da eletividade, clareza, concentração e adequação para esterilização do meio nutriente.
67. O teste de simulação do processo deve imitar o mais próximo possível do processo de fabricação asséptico de rotina e incluir todas as etapas críticas e subsequentes da fabricação. Também deve levar em consideração os imprevistos conhecidos durante a produção normal, bem como considerar os piores cenários.
68. Os testes de simulação do processo deverão ser realizados com validação inicial e ais três testes de simulação satisfatórios consecutivos por turno, repetidos em intervalos definidos e após qualquer modificação significativa no sistema SAVAC, no equipamento, no processo e no número de turnos. Normalmente, os testes de simulação de processo deverão ser repetidos duas vezes ao ano por turno e processo.
69. O número de recipientes usados para simulação de processos devem ser o suficiente para permitir uma avaliação válida. Para lotes pequenos, o número de recipientes para a simulação de processo deve ser minimamente, igual ao tamanho do lote do produto. A meta deverá ser zero crescimento e os seguintes itens devem ser aplicados:
- Ao preencher menos de 5000 unidades, nenhuma unidade contaminada poderá ser detectada.
  - Ao preencher de 5.000 a 10.000 unidades:
    - a) 1 (uma) unidade contaminada devem levar a uma investigação, incluindo a consideração repetir a simulação de processo;
    - b) 2 (duas) unidades contaminadas são consideradas causa de revalidação, após investigação.
  - Ao se preencherem mais de 10.000 unidades:
    - a) 1 (uma) unidade contaminada deverá resultar em uma investigação;
    - b) 2 (duas) unidades contaminadas são consideradas causa de revalidação, após investigação<sup>1</sup>.
70. Para qualquer tamanho de lote, incidentes recorrentes de contaminação microbiana poderão ser indicativos de uma contaminação de baixo nível que deverá ser investigada. As investigações dos desvios graves deveram incluir o potencial impacto da garantia de qualidade da esterilização dos lotes fabricados desde a última simulação d processos bem-sucedida.
71. Deve-se tomar cuidado para que qualquer validação não comprometa os processos.
72. As fontes de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada deverão ser monitorados regularmente quanto à contaminação química e

---

<sup>1</sup> Para maiores informações sobre a validação do processamento asséptico, consulte a Recomendação PIC/S sobre a Validação do Processamento Asséptico. (PI 007).

biológica e, quando apropriado, às endotoxinas. Deverão ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e de qualquer ação realizada.

73. As atividades em áreas limpas e, especialmente quando as operações assépticas estiverem em andamento, deverão ser reduzidas ao mínimo, e o movimento de pessoas deverá ser controlado e regrado, a fim de propagação excessiva de partículas e organismos devido à excesso de atividade. A temperatura ambiente e a umidade não deverão ser desconfortavelmente altas devido à natureza das vestimentas usadas.
74. A contaminação microbiológica de matérias-primas deverá ser mínima. As especificações deverão incluir requisitos para a qualidade microbiológica, quando tal necessidade for indicada pelo monitoramento.
75. Recipientes e materiais sujeitos a liberação de fibras deverão ser evitados em áreas limpas.
76. Quando apropriado, deverão ser tomadas medidas a fim de minimizar a contaminação por partículas do produto final.
77. Os componentes, recipientes e equipamentos devem ser manuseados após o processo de limpeza final, de modo que não sejam recontaminados.
78. O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes e equipamentos, bem como entre a sua esterilização e utilização, deverá ser minimizado e sujeito a um prazo adequado às condições de armazenamento.
79. O tempo entre o início da preparação de uma solução e sua esterilização ou filtração, através de um filtro que retém micro-organismos, deverá ser o mínimo possível. Deverá haver um tempo máximo permitido para cada produto que leve em consideração sua composição e sua condição de armazenamento.
80. A biocarga deverá ser monitorada antes da esterilização. Deve haver limites estabelecidos de contaminação imediatamente antes da esterilização que deve estar relacionada à eficiência do método a ser usado. O ensaio de biocarga deve ser realizado em cada lote, tanto para produtos envasados asépticamente quanto para produtos esterilizados terminalmente. Sempre que os parâmetros de esterilização de excesso forem definidos para produtos esterilizados terminalmente, a biocarga poderá ser monitorada somente em intervalos programados adequados. Para sistemas de liberação paramétrica, o ensaio de biocarga deverá ser realizado em cada lote e considerado como um teste em processo. Quando apropriado, o nível de endotoxinas deverá ser monitorado. Todas as soluções, em particular fluidos de infusão de grande volume, deverão ser passadas através de um filtro de retenção de micro-organismos, se possível, imediatamente antes do envase.
81. Componentes, recipientes, equipamentos e qualquer outro utensílio necessário em uma área limpa, onde é realizado trabalho asséptico, devem ser esterilizados e admitidos na área através de esterilizadores de dupla face, vedados na parede, ou por um procedimento que atinja o mesmo objetivo de

não introduzir contaminantes. Os gases não combustíveis deverão ser passados através de filtros que possam reter microrganismos.

82. A eficácia de qualquer novo procedimento deverá ser validada, e a validação terá de ser verificada em intervalos programados, com base no histórico de desempenho ou sempre que qualquer alteração significativa for efetuada no processo ou equipamento.

## **ESTERILIZAÇÃO**

83. Todos os processos de esterilização deverão ser validados. Deverá ser dada uma atenção especial sempre que o método de esterilização adotado não estiver descrito na edição atual da Farmacopeia Europeia (ou outra relevante) ou quando for utilizado para um produto que não é uma simples solução aquosa ou oleosa. Sempre que possível, a esterilização por calor devem ser o método preferencial. De qualquer forma, o processo de esterilização deverá estar de acordo com registrado.
84. Antes que qualquer processo de esterilização seja adotado, sua adequação ao produto e sua eficácia na obtenção das condições de esterilização desejadas em todas as etapas do processamento deverão ser demonstradas por parâmetros físicos e por indicadores biológicos, quando apropriado. A validade do processo deverá ser verificada em intervalos programados pelo menos anualmente e sempre que modificações significativas forem realizadas no equipamento. Os registros dos resultados devem ser mantidos.
85. Para uma esterilização efetiva, todo o material deverá ser submetido ao tratamento requerido e o processo deverá ser projetado para garantir que o mesmo seja alcançado.
86. Padrões de carga validados deverão ser estabelecidos para todos os processos de esterilização.
87. Os indicadores biológicos deverão ser considerados como um método adicional de monitoramento da esterilização. Eles deverão ser armazenados e usados de acordo com as instruções do fabricante, sendo sua qualidade verificada por controles positivos. Caso sejam utilizados indicadores biológicos, devem ser tomadas precauções estritas a fim de se evitar a transferência de contaminação microbiana.
88. Devem maneiras claras de se diferenciar os produtos que não foram esterilizados daqueles que já foram. Cada caixa, bandeja ou outro transportador de produtos ou componentes deverá ser visivelmente identificado com etiqueta com o nome do material, o número do lote e uma indicação se ele foi ou não esterilizado. Indicadores como fita autoclave podem ser usados, quando apropriado, para indicar se um lote (ou sub-lote) passou ou não por um processo de esterilização, porém esses indicadores não garantirão de que o lote foi, de fato, esterilizado.

89. Registros de esterilização deverão ser disponibilizados para cada rodada de esterilização. Eles deverão ser aprovados como parte do procedimento de liberação do lote.

## **ESTERILIZAÇÃO PELO CALOR**

90. Cada ciclo de esterilização por calor deverá ser registrado em um gráfico de tempo/temperatura, com uma escala suficientemente grande ou por outro equipamento apropriado, com exatidão e precisão adequadas. A posição das sondas de temperatura usadas para controlar e/ou registrar deverá ter sido determinada durante a validação e, quando aplicável, também verificada contra uma segunda sonda de temperatura independente localizada na mesma posição.
91. Indicadores químicos ou biológicos também poderão ser usados, mas não poderão tomar o lugar de medições físicas.
92. Deve-se dar tempo suficiente para que toda a carga atinja a temperatura necessária antes de se iniciar a medição do período de tempo de esterilização. Esse tempo deverá ser determinado para cada tipo de carga a ser processada.
93. Após a fase de alta temperatura de um ciclo de esterilização por calor, deverão ser tomadas precauções contra a contaminação de uma carga esterilizada durante o resfriamento. Qualquer fluido de refrigeração ou gás em contato com o produto deverá ser esterilizado, a menos que possa ser demonstrado que um dado recipiente com vazamento não seria aprovado para o uso.

## **CALOR ÚMIDO**

94. Tanto a temperatura quanto a pressão devem ser usadas para monitorar o processo. A instrumentação do controle deve, normalmente, ser independente da instrumentação do monitoramento e dos quadros de registros. Sempre que usados para controle e monitoramento os sistemas computadorizados devem ser validados para garantir que os atributos críticos do processo sejam atendidos. As falhas do sistema e do ciclo devem ser registradas pelo sistema e observadas pelo operador. A leitura do indicador de temperatura independente deverá ser verificada rotineiramente em relação ao registrador gráfico durante o período de esterilização. No caso dos esterilizadores equipados com um dreno no fundo da câmara, também poderá vir a ser necessário registrar a temperatura nesta posição, durante todo o período de esterilização. Deverá haver testes frequentes de vazamentos na câmara quando uma fase de vácuo for parte do ciclo.
95. Os itens a serem esterilizados, com exceção de produtos em recipientes selados, devem ser envoltos em um material que permita a remoção de ar e a penetração de vapor, mas que impeça recontaminação, após a esterilização. Todas as partes da carga deverão estar em contato com o agente de esterilização na temperatura exigida pelo tempo necessário.



96. Deve-se assegurar que o vapor usado para a esterilização seja de qualidade adequada e não contenha um nível de aditivos que possa causar contaminação do produto ou equipamento.

## **CALOR SECO**

97. O processo utilizado deve incluir a circulação de ar dentro da câmara e a manutenção de pressão positiva para impedir a entrada de ar não estéril. Qualquer entrada de ar deve passar por um filtro HEPA. Sempre que este processo também se destinar a remover pirogênios, testes adicionais com endotoxinas deverão ser realizados como parte da validação.

## **ESTERILIZAÇÃO POR RADIAÇÃO**

98. A esterilização por radiação é usada principalmente em materiais e produtos sensíveis ao calor. Muitos medicamentos e alguns materiais de embalagem são sensíveis à radiação, de modo que este método só é permitido quando a ausência de efeitos nocivos ao produto tiver sido confirmada experimentalmente. A radiação ultravioleta não costuma ser um método aceitável de esterilização.
99. Durante o procedimento de esterilização, a dosagem da radiação deve ser medida. Para este fim, devem ser utilizados dosímetros que sejam independentes da dose aplicada e que indiquem a quantidade real das doses de radiação recebidas pelo produto. Os dosímetros devem ser inseridos na carga em número suficiente e próximos o suficiente, a fim de garantir que haja sempre um dosímetro na câmara de irradiação. Sempre que forem usados dosímetros de plástico, eles deverão ser utilizados dentro do tempo limite de sua calibração. A leitura dos valores de absorção dos dosímetros deve ser feita longo, após a exposição à radiação.
100. Indicadores biológicos podem ser usados como controle adicional.
101. Os procedimentos de validação devem garantir que os efeitos da variação na densidade das embalagens sejam considerados.
102. Os procedimentos de manuseio de materiais devem evitar mistura entre materiais irradiados e não irradiados. Também devem ser usados discos coloridos sensíveis à radiação em cada embalagem, com vistas a diferenciar as embalagens que foram submetidos à irradiação e os que não o foram.
103. A dosagem total de radiação deverá ser administrada dentro de um intervalo de tempo predeterminado.

## **ESTERILIZAÇÃO COM ÓXIDO DE ETILENO**

104. Este método só dever ser usado quando nenhum outro método é praticável. Durante a validação do processo, deverá ser demonstrado que não há nenhum efeito nocivo ao produto, e que as condições e o tempo permitido para a desgaseificação são capazes de reduzir quaisquer níveis de gases residuais e produtos de reação a limites aceitáveis, definidos para o tipo de produto ou material.
105. O contato direto entre o gás e as células microbianas é essencial; devem ser tomadas precauções para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais como cristais ou proteínas secas. A natureza e a quantidade de materiais de embalagem podem afetar significativamente o processo.  
  
106. Antes serem submetidos à exposição do gás, os materiais deve alcançar e manter o equilíbrio com a umidade e a temperatura exigidas pelo processo. O tempo utilizado nesse processo deve ser considerado, de modo a minimizar o tempo anterior a esterilização.
107. Cada ciclo de esterilização deve ser monitorado com indicadores biológicos adequados, em número apropriado, distribuídos por toda a carga. Os registros devem fazer parte da documentação do lote.
108. 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. A pressão e a temperatura devem ser registradas em gráfico durante todo o ciclo. O(s) registro(s) dever(m) fazer parte da documentação do lote.
109. Após a esterilização, a carga deve ser armazenada de forma controlada sob condições de ventilação para permitir que o gás residual e os produtos de reação sejam reduzidos até o nível definido. Este processo deverá ser validado.

## **FILTRAGEM DE MEDICAMENTOS QUE NÃO PODEM SER ESTERILIZADOS EM SEU RECIPIENTE FINAL**

110. A filtração por si só não é considerada suficiente quando a esterilização no recipiente final é possível. Com relação aos métodos atualmente disponíveis, a esterilização a vapor deve ser a escolha preferencial. Se o produto não puder ser esterilizado no recipiente final, soluções ou líquidos poderão ser filtrados através de um filtro estéril de tamanho de poro nominal de 0,22 micra (ou menos), ou com propriedades de retenção de microrganismos minimamente equivalentes, em um recipiente previamente esterilizado. Esses filtros podem remover a maior parte das bactérias e fungos, mas nem todos os vírus ou micoplasmas. Deve-se considerar a possibilidade de o processo de filtração ser complementado com certo grau de tratamento térmico.

111. Devido aos potenciais riscos adicionais do método de filtração em comparação com outros processos de esterilização, uma segunda filtração por meio de um filtro de retenção de microrganismos esterilizado adicional, imediatamente antes do enchimento, poderá ser aconselhável. A filtração estéril final deverá ser realizada o mais perto possível do ponto de enchimento.
112. As características de filtração das fibras dos filtros devem ser mínimas.
113. A integridade do filtro esterilizado deverá ser verificada antes do uso e deverá ser confirmada imediatamente após o uso, por meio de métodos apropriados, tais como ensaio de ponto de bolha, fluxo difusivo ou teste de retenção de pressão. O tempo necessário para se filtrar um volume conhecido de solução a granel e a diferença de pressão a ser usada em todo o filtro devem ser determinados durante a validação, sendo que quaisquer diferenças significativas durante a fabricação de rotina devem ser anotadas e investigadas. Os resultados dessas verificações devem ser anotadas na documentação do lote. A integridade dos filtros críticos de gases, de ar, de respiro devem ser confirmados após o uso. A integridade de outros filtros deve ser confirmada em intervalos apropriados.
114. O mesmo filtro não pode ser usado por mais de um dia de trabalho, a menos que tal uso tenha sido validado.
115. O filtro não pode afetar o produto removendo seus ingredientes ou acrescentando outras substâncias.

## **FINALIZAÇÃO DA FABRICAÇÃO DOS PRODUTOS ESTÉREIS**

116. Os frascos de liofilização parcialmente fechados devem ser mantidos em condições de Grau A em todos os momentos até que a tampa esteja completamente inserido.
117. Os recipientes devem ser fechados por processos devidamente validados. Recipientes fechados por fusão, com o por exemplo ampolas de vidro ou de plástico devem ser submetidas a testes de integridade 100%. As amostras de outros recipientes devem ser verificadas quanto à integridade, de acordo com procedimentos adequados.
118. O sistema de fechamento do recipiente para frascos com enchimento asséptico não estará totalmente integrado até que o lacre de alumínio tenha sido inserido no frasco fechado. A coloração do lacre deve, portanto, ser realizado o mais rapidamente possível após a inserção da tampa.
119. Como o equipamento usado para tampar frascos pode gerar grandes quantidades de partículas não viáveis, o equipamento deve ser instalado em área separada com exaustão de ar adequada.
120. O fechamento de frascos pode ser realizado como um processo asséptico, usando tampas esterilizadas, ou como um processo limpo fora da área

asséptica. Quando esta última abordagem é adotada, os frascos deverão ser protegidos por condições de Grau A até o ponto de deixar a área de processamento asséptico, e depois os frascos fechados devem ser protegidos com um suprimento de ar de Grau A até que a tampa seja inserida.

121. Os frascos sem tampas ou com tapas deslocadas devem ser rejeitados antes do nivelamento. Sempre que necessária a intervenção humana na estação de cobertura, deve ser utilizada uma tecnologia apropriada para impedir o contato direto com os frascos e para minimizar a contaminação microbiana.
122. Barreiras de acesso restrito e isoladores podem ser benéficos para assegurar as condições necessárias e minimizar intervenções humanas diretas na operação de nivelamento.
123. Recipientes selados à vácuo devem ser testados para a manutenção desse vácuo, após um período apropriado e pré-determinado.
124. Recipientes finais que contenham produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente para contaminação externa ou outros defeitos. Quando a inspeção for visual, deve ser feita sob condições adequadas e controladas de iluminação e de contraste. Os operadores que realizaram a inspeção devem ser submetidos a avaliação de acuidade visual periódica, com lentes corretivas, , caso as usem, sendo-lhes permitido realizar pausas frequentes no período de trabalho. Sempre que outros métodos de inspeção forem usados, o processo deverá ser validado e o desempenho do equipamento deverá ser verificado em intervalos de tempo. Os resultados devem ser registrados.

## **CONTROLE DE QUALIDADE**

125. O teste de esterilidade realizado no produto final, deve ser considerado apenas com uma das últimas medidas de controle, para assegurar a esterilidade. O teste deve ser validado para o(s) produto(s) em questão.
126. Nos casos em que a liberação paramétrica for autorizada, deve-se dar atenção especial à validação e ao monitoramento de todo o processo de fabricação.
127. As amostras coletadas para o teste de esterilidade devem ser representativas de todo o lote, mas devem, em particular, incluir amostras retiradas das partes do lote consideradas com maior risco de contaminação, como, por exemplo:
  - a) para produtos que envasados assepticamente, as amostras devem incluir recipientes cheios no início e no final do lote e após qualquer intervenção significativa;
  - b) para produtos esterilizados pelo calor em seus recipientes finais, deve-se considerar a coleta de amostras da parte potencialmente mais fria da carga.

---

## ANEXO 2

# FABRICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E PRODUTOS BIOLÓGICOS PARA USO HUMANO

## ESCOPO

Os processos empregados na fabricação de substâncias e produtos biológicos são um fator crucial na determinação do controle regulatório apropriado. Substâncias e produtos biológicos podem ser definidos, portanto, em grande parte, por seu processo de fabricação. Este anexo oferece orientações sobre toda a gama de substâncias e medicamentos definidos como biológicos.

Este anexo está dividido em duas partes principais:

- a) A Parte A contém orientações suplementares sobre a fabricação de substâncias e produtos biológicos, do controle de lotes de sementes e bancos de células ou matérias-primas até atividades de finais e testes.
- b) A parte B contém mais orientações sobre tipos selecionados de substâncias e produtos biológicos.

Este anexo, juntamente com vários outros anexos do Guia de BPF, fornece orientação que complementa a Parte I e a Parte II do Guia. Existem dois aspectos no escopo deste anexo:

- c) Fase de fabricação — para substâncias ativas biológicas até o ponto imediatamente antes de se tornarem estéreis, a principal fonte de orientação é a Parte II. A orientação para as etapas subsequentes de fabricação de produtos biológicos é abordada na Parte I. Para alguns tipos de produtos (por exemplo, produtos baseados em células de Produtos de Terapia Avançada (PTA), todas as etapas de fabricação devem ser conduzidas assepticamente.
- d) Tipo de produto — este anexo fornece orientações sobre toda a gama de substâncias e produtos definidos como biológicos.

Estes dois aspectos são apresentados na Tabela 1; deve-se notar que esta tabela é ilustrativa e não pretende descrever o escopo exato. Também deve ser entendido que, de acordo com a tabela correspondente na Parte II do Guia, o nível de BPF aumenta em detalhes, das etapas iniciais às finais na fabricação de substâncias biológicas, sendo, porém, que os princípios de BPF devem sempre ser respeitados. A inclusão de algumas etapas iniciais da fabricação

dentro do escopo do anexo não implica que essas etapas sejam rotineiramente sujeitas a inspeção pelas autoridades. Os antibióticos não são definidos ou incluídos como produtos biológicos, no entanto, quando ocorrem etapas biológicas de fabricação, a orientação neste anexo poderá ser usada. As orientações relativas a medicamentos derivados de sangue humano ou plasma fracionados são abrangidas pelo anexo 14 e, no caso dos produtos vegetais não transgênicos, no anexo 7.

Em certos casos, outra legislação pode ser aplicável às matérias-primas para produtos biológicos:

- (a) Para tecidos e células utilizados em produtos fabricados industrialmente (por exemplo, produtos farmacêuticos), a doação, coleta e análise de tecidos e células pode ser abrangida pela legislação nacional.
- (b) Quando o sangue ou os componentes do sangue forem utilizados como matérias-primas para os PTAs, a legislação nacional poderá fornecer os requisitos técnicos para a seleção de doadores e a coleta e testes de sangue e componentes sanguíneos<sup>2</sup>.
- (c) A fabricação e o controle de organismos geneticamente modificados precisam estar em conformidade com os requisitos locais e nacionais. A contenção adequada deve ser estabelecida e mantida em instalações onde seja manipulado qualquer micro-organismo geneticamente modificado<sup>3</sup>. Devem ser obtidas recomendações em conformidade com a legislação nacional, a fim de se estabelecer e manter o Nível de Segurança Biológica apropriado, incluindo medidas para prevenir a contaminação cruzada. Não deve haver conflitos com os requisitos de BPF.

---

<sup>2</sup> No EEE, trata-se da Diretiva 2002/98/CE e das suas Diretivas da Comissão.

<sup>3</sup> No EEE, trata-se da Diretiva 1998/81/CE, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados.

**Tabela 1. Guia ilustrativo para atividades de fabricação dentro do escopo do Anexo 2**

Tipo e fonte de material	Exemplo de produto	Aplicação deste guia às etapas de fabricação apresentadas em cinza			
1. Fontes animais ou vegetais: não transgênicas	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extrato alergênico, soros imunológicos de PTASs	Coleta de plantas, órgãos, tecidos ou fluidos <sup>4</sup>	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, enchimento
2. Vírus ou bactéria / fermentação / cultura celular	Vacinas virais ou bacterianas; enzimas, proteínas	Estabelecimento e manutenção de BCM <sup>5</sup> , BCT, LIVO, LIVT	Cultura celular e/ou fermentação	Inativação quando aplicável, isolamento e purificação	Formulação, envase
3. Fermentação biotecnológica / cultura celular	Produtos recombinantes, anticorpo monoclonal alérgenos, vacinas, Terapia Gênica (vetores virais e não virais, plasmídeos)	Estabelecimento e manutenção de MCB e WCB, MSL, WSL	Cultura celular e/ou fermentação	Isolamento, purificação e modificação	Formulação, enchimento
4. Fontes animais: transgênicas	Proteínas Recombinantes, PTAs	Banco transgênico de itens mestres e em operação	Coleta, corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento, purificação modificação	Formulação, enchimento
5. Fontes vegetais: transgênicas	Proteínas recombinantes, vacinas, alérgenos	Banco transgênico de itens mestres e em operação	Cultivo, colheita <sup>6</sup>	Extração inicial, isolamento, purificação, modificação	Formulação, enchimento
6. Fontes humanas	Enzimas derivadas da urina, hormônios	Coleta de fluido <sup>7</sup>	Mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, enchimento

<sup>4</sup> Consulte a seção B1 para saber até que ponto os princípios de BPF se aplicam.


<sup>5</sup> Consulte a seção “Sistema de lotes de sementes e banco de células” para saber até que ponto se aplica as BPF.

<sup>6</sup> No EEE, consta a diretriz do HMPC sobre as Boas Práticas Agrícolas e de Coleta - EMEA/HMPC/246816/2005, que pode ser aplicada ao cultivo, coleta e processamento inicial em campos abertos.

<sup>7</sup> Para os princípios de BPF, vide o texto explicativo no item 'Escopo'.

7. Fontes humanas e/ou animais	Terapia gênica: células geneticamente modificadas	Doação, aquisição e teste de tecidos/células iniciais <sup>8</sup>	Vetor de fabricação <sup>8</sup> e processamento e purificação celulares,	Modificação genética ex vivo das células, Estabelecer BCM, BCT ou lote celular primário	Formulação, enchimento
	Terapia Celular Somática	Doação, aquisição e teste de tecidos/células iniciais <sup>9</sup>	Estabelecer BCM, BCT ou lote de células primárias ou <i>pool</i> de células	Isolamento celular, purificação de culturas, combinação com componentes não-celulares	Formulação, combinação, enchimento
	Produtos de engenharia de tecidos	Doação, aquisição e teste de tecidos/células iniciais <sup>8</sup>	Processamento inicial, isolamento e purificação, estabelecer BCM, BCT lote de células primárias ou <i>pool</i> de células	Isolamento celular, cultura, purificação, combinação com componentes não-celulares	Formulação, combinação, enchimento

Aumento dos requisitos de BPF



Consulte o Glossário para verificar a explicação das siglas.

## PRINCÍPIO

A fabricação de medicamentos biológicos envolve certas considerações específicas decorrentes da natureza dos produtos e dos processos. As formas como os medicamentos biológicos são fabricados, controlados e administrados tornam necessárias algumas precauções especiais.

Ao contrário dos medicamentos convencionais, que são fabricados usando técnicas químicas e físicas altamente consistentes, a fabricação de substâncias e produtos medicinais biológicos envolve processos e materiais biológicos, tais como o cultivo de células ou a extração de material de organismos vivos. Esses processos biológicos podem apresentar variabilidade inerente, de modo que o alcance e a natureza dos subprodutos poderão ser variáveis. Como resultado, os princípios de gestão de risco de qualidade (GRQ) são particularmente importantes para esta classe e devem ser usados para desenvolver sua estratégia de controle em todas as etapas de fabricação, minimizando a variabilidade e reduzindo a possibilidade de contaminação e a contaminação cruzada.

Uma vez que os materiais e as condições utilizadas nos processos de cultivo são projetados para favorecer o crescimento de células específicas e micro-organismos, contaminantes microbianos estranhos também podem crescer. Além disso, muitos produtos são limitados na sua capacidade de resistir a uma ampla gama de técnicas de purificação, particularmente aquelas concebidas para inativar ou remover contaminantes virais acidentais. O desenho dos

<sup>8</sup> Sempre que estes forem vetores virais, os controles principais são do tipo para fabricação de vírus (fileira 2).

<sup>9</sup> No EEE, os tecidos e células humanos deverão cumprir o disposto na Diretiva 2004/23/CE e implementar as diretivas nestas fases.



processos, equipamentos, instalações, utilidades, condições de preparação e adição de tampões e reagentes, amostragem e treinamento dos operadores são considerações fundamentais para minimizar tais eventos de contaminação.

As especificações relacionadas a produtos (como aquelas em monografias de Farmacopeia, Registro do Produto (RP) e Autorização de Ensaio Clínicos (CTA)) ditarão se, e em que estágio, substâncias e materiais podem ter um nível definido de biocarga ou precisam ser estéreis. Para materiais biológicos que não podem ser esterilizados (por exemplo, por filtração), a fabricação deve ser conduzida assepticamente com vistas a minimizar a introdução de contaminantes. A aplicação de controles e monitoramento ambiental apropriados e, sempre que possível, sistemas de limpeza e esterilização *in situ*, juntamente com o uso de sistemas fechados, pode reduzir significativamente o risco de contaminação acidental e contaminação cruzada.

O controle normalmente envolve técnicas analíticas biológicas, que costumam ter uma variabilidade maior do que as determinações físico-químicas. Um processo de fabricação robusto é, portanto, crucial, sendo que os controles em processo assumem uma importância particular na fabricação de substâncias e de produtos biológicos.

Medicamentos biológicos que incorporam tecidos ou células humanas, tais como certos PTAs, devem cumprir a regulamentação nacional para as fases de doação, aquisição e testes<sup>10</sup>. A coleta e o teste deste material devem ser feitos de acordo com um sistema de qualidade apropriado e segundo regulamentação nacional aplicável<sup>11</sup>. Ademais, os requisitos nacionais de rastreabilidade aplicam-se a partir do doador (mantendo a confidencialidade do doador) através de etapas aplicáveis no Estabelecimento de Tecidos e depois continuados, no âmbito da legislação de medicamentos até à instituição onde o produto é utilizado.

As substâncias e produtos biológicos devem estar em conformidade com as regulamentações nacionais aplicáveis sobre a minimização do risco de transmissão de agentes da encefalopatia espongiforme transmissível.

## **PARTE A. DIRETRIZES GERAIS**

### **PESSOAL**

1. Todo pessoal (incluindo os que se dedicam à limpeza, manutenção ou controle de qualidade) que desenvolva atividades nas áreas onde os medicamentos biológicos são fabricados e testados deve receber treinamento inicial e regular, específico dos produtos fabricados e do seu trabalho, incluindo quaisquer medidas específicas de proteção, produto, pessoal e meio ambiente.

---

<sup>10</sup> No EEE, estas são a Diretiva 2004/23/CE e a Diretiva 2006/17/CE.

<sup>11</sup> No EEE, esta é a Diretiva 2006/86/CE da Comissão.

2. O estado de saúde dos funcionários deve ser levado em consideração para a segurança do produto. Quando necessário, o pessoal envolvido na produção, manutenção, testes e cuidados com os animais (e inspeções) deve receber vacinas específicas e apropriadas, passando por avaliações regulares de saúde.
3. Quaisquer alterações no estado de saúde dos funcionários, que possam afetar adversamente a qualidade do produto, devem impedir o trabalho na área de produção e devem ter seu registro mantido de forma adequada. A produção de vacinas e produtos de tuberculina BCG deverá ser restrita ao funcionário que foi cuidadosamente monitorado por exames regulares acerca de seu estado imunológico ou que passaram por radiografia de tórax. O monitoramento da saúde do funcionário deve ser compatível com o risco, devendo-se procurar orientação médica no caso dos funcionários envolvidos com organismos perigosos.
4. Sempre que necessário, para minimizar a possibilidade de contaminação cruzada, as restrições à circulação de todo o pessoal (incluindo o pessoal de QC, manutenção e limpeza) devem ser controladas com base nos princípios do GRQ. Em geral, o funcionário não deve passar das áreas onde haja exposição a micro-organismos vivos, organismos geneticamente modificados, toxinas ou animais, para instalações onde outros produtos, produtos inativados ou diferentes organismos são manipulados. Se tal passagem for inevitável, as medidas de controle de contaminação deverão basear-se nos princípios de GRQ.

## **INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

5. Como parte da estratégia de controle, o grau de controle ambiental da contaminação particulada e microbiana das instalações de produção deve ser adaptado ao produto e à etapa de produção, tendo em mente o nível de contaminação das matérias-primas e os riscos para a produção. O programa de monitoramento ambiental, além do Anexo 1, deve incluir métodos para detectar a presença de microrganismos específicos (por exemplo, organismo hospedeiro, anaeróbios, etc.) sempre que indicado pelo processo GRQ.
6. Instalações de fabricação e armazenamento, processos e classificações ambientais devem ser projetados para evitar a contaminação externa dos produtos. Embora a contaminação provavelmente se torne evidente durante processos como fermentação e cultura celular, a prevenção da contaminação é mais apropriada do que a detecção e a remoção. De fato, os programas de monitoramento ambiental e testes de biocarga de material destinam-se a verificar um estado de controle. Sempre que os processos não são fechados e há, portanto, exposição do produto ao ambiente imediato da sala (por exemplo, durante adições de suplementos, tratamento asséptico, tampões, gases, manipulações durante a fabricação de PTAs) devem ser implementadas medidas, incluindo engenharia e controles ambientais com base nos princípios do GRQ. Estes princípios GRQ devem levar em consideração os princípios e

requisitos das seções apropriadas do Anexo 1<sup>12</sup>, ao selecionar-se classificação ambiental em cascata e controles associados.

7. Áreas de produção dedicadas devem ser utilizadas para o manuseio de células vivas, capazes de persistirem no ambiente de fabricação, até a inativação. Uma área de produção dedicada deve ser usada para a fabricação de organismos patogênicos capazes de causar doenças humanas graves<sup>13</sup>.
8. A fabricação em uma instalação de múltiplos produtos poderá ser aceitável quando as considerações e medidas que se seguem, ou equivalentes (conforme apropriado ao tipo de produto envolvido), fizerem parte de uma estratégia de controle eficaz para evitar a contaminação cruzada utilizando os princípios do GRQ:
  - (a) Conhecimento das principais características de todas as células, organismos e quaisquer agentes adventícios (por exemplo, patogenicidade, detectabilidade, persistência, suscetibilidade à inativação) dentro da mesma instalação.
  - (b) Quando a produção é caracterizada por múltiplos pequenos lotes de diferentes materiais de base (por exemplo, produtos à base de células), fatores como o estado de saúde dos doadores e o risco de perda total do medicamento e/ou de doentes específicos devem ser levados em conta ao se considerar a aceitação de trabalho concorrente durante o desenvolvimento da estratégia de controle.
  - (c) Organismos vivos e esporos (quando relevante) são impedidos de entrar em áreas ou equipamentos não relacionados. Como medidas de controle para remover os organismos e esporos antes da posterior fabricação de outros produtos, essas medidas de controle também devem levar em consideração o sistema HVAC. A limpeza e descontaminação para a remoção dos organismos e esporos devem ser validados.
  - (d) Monitoração ambiental, específico para o microrganismo a ser fabricado, também realizado em áreas adjacentes durante a fabricação e após a conclusão da limpeza e descontaminação. Também deve ser dada atenção aos riscos decorrentes da utilização de determinados equipamentos de monitoramento, (por exemplo, monitoramento de partículas no ar) em áreas que lidam com organismos vivos e/ou formadores de esporos.
  - (e) Os produtos, equipamentos, equipamentos auxiliares (por exemplo, para calibração e validação) e itens descartáveis são movimentados e removidos dessas áreas, de maneira a evitar a contaminação de outras áreas, outros produtos e diferentes estágios do produto (por exemplo, a fim de evitar a contaminação de produtos inativados ou produtos derivados de toxóides com produtos não inativados).
  - (f) Produção em campanhas seguida por procedimentos validados de limpeza e descontaminação.

---

<sup>12</sup> Guia do PICS para o BPF

<sup>13</sup> No EEE, tal corresponderia a organismos patogênicos, ou seja, ao nível 3 ou 4 de biossegurança, em conformidade com a Diretiva 90/679/CEE do Conselho.

9. Para etapas finais de fabricação<sup>14</sup>, a necessidade de instalações dedicadas dependerá da consideração do item acima, juntamente com considerações adicionais, tais como as necessidades específicas do produto biológico e as características de outros produtos, incluindo quaisquer produtos não biológicos, na mesma instalação. Outras medidas de controle para etapas finais de fabricação podem incluir a necessidade de sequências de adição específicas, velocidades de mistura, controles de tempo e temperatura, limites de exposição à luz e procedimentos de contenção e limpeza em caso de derramamentos.
10. As medidas e procedimentos necessários para a contenção (ou seja, para a segurança do meio ambiente e do operador) não deverão ser conflitantes com os da segurança do produto.
11. As unidades de tratamento de ar deverão ser projetadas, construídas e mantidas para minimizarem o risco de contaminação cruzada entre diferentes áreas de fabricação e poderão ter ser específicas para uma área. A consideração, baseada nos princípios do GRQ, deverá ser dada ao uso de sistemas de passagem única de ar.
12. Áreas de pressão positiva devem ser usadas para processar produtos estéreis, mas a pressão negativa em áreas específicas no ponto de exposição dos patógenos é aceitável por razões de contenção. Sempre que áreas de pressão negativa ou gabinetes de segurança forem usadas para o processamento asséptico de materiais com riscos particulares (por exemplo, patógenos), devem ser circundados por uma zona de pressão positiva e limpa, de grau apropriado. Essas cascatas de pressão deverão ser claramente definidas e monitoradas continuamente com sistemas de alarme apropriados.
13. O equipamento utilizado durante o manuseio de organismos vivos e células, incluindo aqueles para amostragem, deverá ser projetado para evitar qualquer contaminação do organismo vivo ou célula durante o processamento.
14. A Contenção Primária<sup>15</sup> deve ser projetada e testada periodicamente para garantir a prevenção de escapes de agentes biológicos para o ambiente de trabalho imediato.
15. Sempre que possível sistemas "limpo in situ" e "vapor in situ" ("esterilização no local") devem ser utilizados. As válvulas nos recipientes de fermentação devem ser completamente esterilizáveis por vapor.
16. Os filtros de ventilação devem ser hidrofóbicos e validados por sua vida útil programada, com testes de integridade em intervalos adequados, com base nos princípios de GRQ.
17. Os sistemas de drenagem devem ser projetados de modo que os efluentes possam ser efetivamente neutralizados ou descontaminados, a fim de minimizar o risco de contaminação cruzada. É necessário manter a

---

<sup>14</sup> Formulação, enchimento e embalagem

<sup>15</sup> Vide o principal Glossário de BPF sobre "Contenções".

conformidade com as regulamentações locais para que se minimize o risco de contaminação do ambiente externo, de acordo com o risco biológico dos materiais residuais.

18. Devido à variabilidade de produtos ou processos biológicos, os aditivos/ingredientes relevantes/cruciais podem ter que ser medidos ou pesados durante o processo de produção. Nesses casos, os estoques dessas substâncias podem ser mantidos na área de produção por um período determinado, com base em critérios definidos, como a duração da fabricação do lote ou da campanha. Os materiais devem ser armazenados adequadamente.

## **ANIMAIS**

19. Uma vasta gama de espécies animais é utilizada na fabricação de vários medicamentos biológicos ou matérias-primas. Estes podem ser divididos em dois gerais tipos de fontes:
  - (a) Grupos vivos, rebanhos, manadas: exemplos incluem vacina contra poliomielite (macacos), imunosoros a venenos de serpentes e tétano (cavalos, ovelhas e cabras), alérgenos (gatos), vacina contra a raiva (coelhos, camundongos e hamsters), produtos transgênicos (cabras, gado).
  - (b) Derivados post mortem de tecidos e células animais e de estabelecimentos, como matadouros; os exemplos incluem células xenogênicas de tecidos e células animais, células alimentadoras para apoiar o crescimento de alguns PATs, fontes de abate para enzimas, anticoagulantes e hormônios (ovelhas e porcos).

Além disso, os animais podem também ser utilizados no controle de qualidade, quer em ensaios genéricos e de pirogenicidade ou em ensaios específicos de potência, como, por exemplo, na vacina pertussis (ratos), na pirogenicidade (coelhos) e na vacina BCG (cobaias).

20. Além do cumprimento das regulamentações de EET, outros agentes adventícios que são motivo de preocupação (zoonoses, doenças de animais de origem) devem ser monitorados por um programa de saúde em andamento e registrados. Um especialista deve ser consultado no momento do estabelecimento de tais programas. Problemas de saúde nos animais de origem devem ser investigados quanto à sua adequação e à adequação dos animais em contato com eles, para uso contínuo (na fabricação, como fontes de matérias-primas, no controle de qualidade e nos testes de segurança), devendo as decisões ser documentadas. Deve haver um procedimento 'look-back' que informe o processo de tomada de decisão sobre a adequação contínua da(s) substância(s) ou produto(s) em que os materiais foram usados ou incorporados. Este processo de tomada de decisão pode incluir o reteste de amostras retidas de coletas anteriores do mesmo doador (quando aplicável) para estabelecer a última doação negativa. O período de retirada de agentes terapêuticos usados para tratar animais de origem deverá ser documentado e

usado para determinar a remoção desses animais do programa por períodos definidos.

21. Cuidados especiais devem ser tomados para prevenir e monitorar infecções nos animais fonte/doadores. As medidas deverão incluir o fornecimento, instalações, manejo, procedimentos de biossegurança, regimes de teste, do controle do leite e materiais de alimentação. Isto é de especial relevância para animais livres de patógenos específicos, que devem seguir requisitos farmacopeicos. O monitoramento do alojamento e da saúde deverá ser definido para outras categorias de animais (por exemplo, rebanhos ou manadas saudáveis).
22. Para produtos fabricados a partir de animais transgênicos, a rastreabilidade de sua criação a partir dos animais de origem deve ser mantida.
23. Devem ser anotados os requisitos nacionais para o alojamento de animais, bem como aos cuidados e quarentenas destinadas a eles. Os alojamentos destinados a animais utilizados na produção e controle de produtos biológicos devem ser separados das áreas de produção e controle.
24. Para diferentes espécies de animais, os principais critérios devem ser definidos, monitorados e registrados. Estes podem incluir idade, peso e estado de saúde dos animais.
25. Animais, agentes biológicos e testes realizados deverão ser adequadamente identificados para evitar qualquer risco de mistura e para controlar todos os perigos identificados.

## **DOCUMENTAÇÃO**

26. Especificações para matérias-primas biológicas podem precisar de documentação adicional sobre a, origem, cadeia de distribuição, método de fabricação e controles aplicados, para assegurar um nível apropriado de controle, incluindo sua qualidade microbiológica.
27. Alguns tipos de produtos podem exigir uma definição específica de quais materiais constituem um lote, particularmente células somáticas no contexto de PTAs. Para situações autólogas e doadoras, o produto fabricado deve ser visto como um lote.
28. Quando são usados doadores de células ou tecidos humanos, é necessária uma rastreabilidade completa a começar das matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contato com as células ou tecidos, até à confirmação do recebimento dos produtos no ponto de utilização, mantendo simultaneamente a privacidade de indivíduos e a confidencialidade de informações relacionadas à saúde<sup>16</sup>. Os registros de rastreabilidade<sup>17</sup> devem

---

<sup>16</sup> No EEE, vide artigo 15 do Regulamento 1394/2007.

ser retidos por 30 anos após o vencimento do prazo de validade do produto. Deve-se tomar cuidado especial no sentido de se manter a rastreabilidade dos produtos para casos de uso especial, como células de doadores correspondentes. Os requisitos nacionais aplicam-se aos componentes do sangue, quando utilizados como material de apoio ou matéria-prima no processo de fabricação de medicamentos<sup>18</sup>. Para os PTAs, o requisito de rastreabilidade relativo às células humanas, incluindo as células hematopoiéticas, deverá respeitar os princípios estabelecidos na legislação nacional<sup>19</sup>. As medidas necessárias para se alcançar a rastreabilidade e o período de retenção devem ser incorporadas nos acordos técnicos entre as partes responsáveis.

## PRODUÇÃO

29. Dada a variabilidade inerente a muitas substâncias e produtos biológicos, as etapas para se aumentar a robustez do processo, reduzindo a variabilidade do processo e aumentando a reprodutibilidade nos diferentes estágios do ciclo de vida do produto, como o *design* de processo, devem ser reavaliados durante as revisões de qualidade do produto.
30. Uma vez que as condições de cultivo, meios e reagentes são projetados para promover o crescimento de células ou organismos microbianos, tipicamente em um estado axênico. Atenção deve ser dada especial à estratégia de controle que visa assegurar da biocarga e metabólitos e endotoxinas associados. Para as PTAs baseadas em células, em que os lotes de produção são frequentemente pequenos, o risco de contaminação cruzada entre preparações de células de diferentes doadores com vários estados de saúde deve ser controlado de acordo com os procedimentos e requisitos definidos.

## MATÉRIAS-PRIMAS

31. A origem e adequação das matérias-primas biológicas (ex: crioprotetores, células alimentadoras, reagentes, meios de cultura, tampões, soro, enzimas, citocinas, fatores de crescimento) devem ser claramente definidas. Quando os testes necessários demoram muito tempo, pode ser permitido processar matérias-primas antes que os resultados dos testes estejam disponíveis, o risco de usar um material potencialmente falho e seu potencial impacto em outros lotes deverá ser claramente entendido e avaliado segundo os princípios de GRQ. Nesses casos, a liberação do produto final é condicionada a resultados satisfatórios desses testes. A identificação de todas as matérias-primas deverá estar em conformidade com os requisitos adequados ao seu estágio de fabricação. Para medicamentos biológicos, pode

---

<sup>17</sup> No EEE, ver ENTR/F/2/SF/DN (2009) 35810, "Orientações pormenorizadas sobre boas práticas clínicas específicas dos medicamentos de terapias avançadas" para mais informações sobre a rastreabilidade..

<sup>18</sup> No EEE, estas são as Diretivas 2002/98/CE e 2005/61/CE.

<sup>19</sup> No EEE estas são as Diretivas 2004/23/CE e 2006/86/CE.

ser encontradas mais orientações na Parte I e no Anexo 8 e para substâncias biológicas na Parte II.

32. O risco de contaminação de matérias-primas ao longo da cadeia de abastecimento deverá ser avaliado, com particular ênfase à EET. Materiais que entram em contato direto com o equipamento de fabricação ou o produto (como os meios usados em experimentos de técnica asséptica e lubrificantes que possam entrar em contato com o produto) também devem ser levados em consideração.
33. Dado que os riscos da introdução da contaminação e as consequências para o produto são os mesmos, independentemente da etapa de fabricação, o estabelecimento de uma estratégia de controle para proteger o produto e a preparação de soluções, tampões e outras adições deve basear-se nos princípios e orientações contidos nas seções apropriadas do Anexo 1. Os controles requeridos para a qualidade das matérias-primas e do processo de fabricação asséptica, particularmente para produtos baseados em células, visto que a esterilização final nem sempre é possível e a capacidade de remover subprodutos microbianos é limitada, ainda mais importante. Quando um registro do produto ou petição de Pesquisa Clínica fornece um tipo e nível de biocarga admissíveis, por exemplo, no estágio de substância ativa, a estratégia de controle deverá abordar os meios pelos quais isso é mantido dentro dos limites especificados.
34. Sempre que a esterilização de matérias-primas é necessária, ela deve ser realizada na medida do possível por meio do calor. Quando necessário, outros métodos apropriados podem também ser utilizados para a inativação de materiais biológicos (por exemplo, irradiação e filtração).
35. A redução da biocarga associada à aquisição de tecidos e células vivas poderá exigir a utilização de outras medidas, como antibióticos, nas fases iniciais de fabricação. Isso deve ser evitado, porém, quando necessário, seu uso deve ser justificado e cuidadosamente controlado. Devem ser removidos do processo de fabricação no estágio especificado no registro do produto ou petição de pesquisa clínica<sup>20</sup>
36. Para tecidos e células humanas utilizados como matérias-primas em medicamentos biológicos:
  - (a) Sua aquisição, doação e testes são regulamentadas em alguns países<sup>21</sup>. Esses locais de fornecimento deverão possuir as aprovações apropriadas da(s) autoridade(s) nacional(is) competente(s), as quais deverão ser verificadas como parte da gestão do fornecedor de matérias-primas.

---

<sup>20</sup> Algumas situações em que o uso de antibióticos pode vir a ser justificado incluem a manutenção de plasmídeos em sistemas de expressão e na fermentação. Geralmente, antibióticos usados em humanos devem ser evitados devido ao potencial desenvolvimento de cepas resistentes a antibióticos. Além disso, o uso de antibióticos não é um mecanismo eficaz para controlar a contaminação microbiana.

<sup>21</sup> No EEE, trata-se da Diretiva 2004/23/CE e das diretivas da Comissão.



- (b) Se tais células ou tecidos humanos forem importados, eles deverão cumprir normas nacionais equivalentes de qualidade e segurança<sup>22</sup>. Os requisitos de rastreabilidade e de notificação de reações adversas graves e eventos adversos graves poderão estar estabelecidos na legislação nacional<sup>23</sup>.
- (c) Pode haver alguns casos em que o processamento de células e tecidos utilizados como matérias-primas para medicamentos biológicos será conduzido em estabelecimentos de tecidos, por exemplo, derivando linhas ou bancos celulares precoces antes de estabelecer um Banco de Células Mestre, MCB<sup>24</sup>.
- (d) Os tecidos e as células são liberados pela pessoa responsável no estabelecimento de tecidos antes da sua expedição para o fabricante do medicamento, após o que se aplicam os controles normais das matérias-primas do medicamento. Os resultados dos testes de todos os tecidos/células fornecidos pelo serviço de tecidos deverão estar à disposição do fabricante do medicamento. Tais informações deverão ser usadas para se tomar decisões adequadas de segregação e armazenamento de materiais. Nos casos em que a fabricação deva ser iniciada antes que se recebam os resultados do teste do tecido, poderão ser enviados tecidos e células para o fabricante do medicamento, desde que existam controles a fim de se evitar a contaminação cruzada com o tecido e as células que foram liberadas pelo PR ao estabelecimento de tecidos.
- (e) O transporte de tecidos e células humanos para o local de fabricação deverá ser controlado por meio de um acordo por escrito entre as partes responsáveis. Os locais de fabricação deverão ter evidência documental de aderência às condições especificadas de armazenamento e transporte.
- (f) A continuação dos requisitos de rastreabilidade iniciados nos estabelecimentos de tecidos através do(s) receptor(es) e vice-versa, incluindo materiais em contato com as células ou tecidos, deverá ser mantida.
- (g) Deverá existir um acordo técnico entre as partes responsáveis (por exemplo, fabricantes, centros de tecidos, Patrocinadores, Titulares do MA) que definem as responsabilidades de cada parte, incluindo a PR.

37. No que diz respeito à terapia gênica<sup>25</sup>:

- (a) Para produtos que consistem em vetores virais, as matérias-primas são os componentes a partir dos quais o vetor viral é obtido, isto é, a semente principal de vírus ou os plasmídeos para realizar a transfecção das células de embalagem e o MCB da linha celular de embalagem.
- (b) No caso dos produtos constituídos por plasmídeos, vetores não virais e microrganismos geneticamente modificados que não sejam vírus nem vetores virais, as matérias-primas são os componentes utilizados para

---

<sup>22</sup> No EEE, devem ser equivalentes às estabelecidas na Diretiva 2004/23/CE.

<sup>23</sup> No EEE, trata-se da Diretiva 2006/86/CE.

<sup>24</sup> No EEE, essas etapas de processamento estão no âmbito da 2004/23/EC e da Pessoa Responsável (PR).

<sup>25</sup> No EEE, vide detalhes na seção 3.2 da Diretiva 2009/120/CE.

- gerar a célula produtora, isto é, o plasmídeo, as bactérias hospedeiras e o MCB das células microbianas recombinantes.
- (c) Para células geneticamente modificadas, as matérias-primas são os componentes utilizados para se obter as células geneticamente modificadas, isto é, as matérias-primas para fabricar o vetor e as preparações de células humanas ou animais.
  - (d) Os princípios das BPF aplicam-se a partir do sistema do banco utilizado para fabricar o vetor ou plasmídeo utilizado na transferência de genes.
38. Quando células humanas ou animais são usadas no processo de fabricação como células alimentadoras, será necessário que se estabeleçam controles adequados sobre seu fornecimento, teste, transporte e armazenamento<sup>26</sup>, incluindo a conformidade com os requisitos nacionais para células humanas.

## **LOTE DE SEMENTES E SISTEMA DE BANCOS DE CÉLULAS**

39. A fim de evitar a deriva indesejada das propriedades que poderão decorrer de subculturas repetidas ou de múltiplas gerações, a produção de substâncias e produtos biológicos medicinais obtidos por cultura microbiana, cultura celular ou propagação em embriões e animais deverá basear-se num sistema de lotes de sementes virais e/ou bancos de células mestre e de trabalho. Tal sistema pode não ser aplicável a todos os tipos de ATMPs.
40. O número de gerações (duplicações, passagens) entre o lote de sementes ou o banco de células, a substância medicamentosa e o produto acabado deverá ser consistente com as especificações do MA ou do CTA.
41. Como parte da gestão do ciclo de vida útil do produto, o estabelecimento de lotes de sementes e bancos de células, incluindo gerações mestre e de trabalho, deverá ser executado sob circunstâncias que sejam comprovadamente apropriadas. Isso deverá incluir um ambiente apropriadamente controlado para proteger o lote de sementes e o banco de células e o pessoal que os manipula. Durante o estabelecimento do lote de sementes e do banco de células, nenhum outro material vivo ou infeccioso (por exemplo, vírus, linhagens celulares ou cepas de células) deverá ser manipulado simultaneamente na mesma área ou pelas mesmas pessoas. Para estágios anteriores à geração do banco de células ou sementes mestre, onde somente os princípios de BPF poderão ser aplicados, a documentação deverá ser disponibilizada para apoiar a rastreabilidade, incluindo questões relacionadas aos componentes usados durante o desenvolvimento, com um potencial impacto na segurança do produto (por exemplo, reagentes de origem biológica) desde o fornecimento inicial e desenvolvimento genético, se aplicável. Para vacinas, as exigências das monografias farmacopeicas serão aplicadas<sup>27</sup>.

---

<sup>26</sup> No EEE, isso inclui o cumprimento da Diretiva 2004/23 CE para células humanas.

<sup>27</sup> No EEE, trata-se da monografia Ph Eur de 2005, 153 "Vacinas para uso humano".

42. Após o estabelecimento de bancos de células mestre e de trabalho e lotes-mestre e de trabalho, deverão ser seguidos os procedimentos de quarentena e liberação. Isso deverá incluir a caracterização e testes adequados para contaminantes. Sua adequação contínua ao uso deverá ser demonstrada pela consistência das características e da qualidade dos sucessivos lotes de produto. Evidências da estabilidade e recuperação das sementes e bancos deverão ser documentadas e os registros deverão ser mantidos de maneira a se permitir a avaliação de tendência.
43. Os lotes de sementes e os bancos de células deverão ser armazenados e utilizados de forma a minimizar os riscos de contaminação ou alteração (por exemplo, armazenados na fase de vapor do nitrogênio líquido em recipientes selados). Medidas de controle para o armazenamento de diferentes sementes e/ou células na mesma área ou equipamento deverão evitar a confusão e levar em consideração a natureza infecciosa dos materiais, a fim de se evitar a contaminação cruzada.
44. Os medicamentos baseados em células são frequentemente gerados a partir de um estoque celular obtido a partir de um número limitado de passagens. Em contraste com o sistema de dois níveis de bancos de células mestre e de trabalho, o número de execuções de produção de um estoque de células é limitado pelo número de alíquotas obtidas após a expansão e não cobre todo o ciclo de vida útil do produto. As alterações no estoque de células deverão ser cobertas por um protocolo de validação.
45. Os recipientes de armazenamento deverão ser selados, claramente etiquetados e mantidos a uma temperatura apropriada. Um estoque do armazenamento deverá ser mantido. A temperatura de armazenamento deverá ser registrada continuamente e, quando usado, o nível de nitrogênio líquido deverá ser monitorado. Desvios dos limites estabelecidos e ações corretivas e preventivas deverão ser registrados.
46. É desejável que se dividam ações e se armazenem os estoques divididos em diferentes locais, de modo a minimizar os riscos de perda total. Os controles nesses locais deverão fornecer as garantias descritas nos parágrafos anteriores.
47. As condições de armazenamento e manuseio de estoques deverão ser gerenciadas de acordo com os mesmos procedimentos e parâmetros. Depois que os recipientes forem removidos, do sistema de gestão de lotes de sementes/banco de células não deverão ser devolvidos ao estoque.

## **PRINCÍPIOS OPERACIONAIS**

48. A gestão de mudanças deverá, periodicamente, levar em consideração os efeitos, incluindo os efeitos cumulativos das mudanças (por exemplo, o processo) sobre a qualidade do produto final.

49. Parâmetros operacionais cruciais (processo), ou outros parâmetros de entrada que afetam a qualidade do produto, precisam ser identificados, validados, documentados e deverão ser mantidos dentro dos requisitos.
50. Uma estratégia de controle para a entrada de artigos e materiais nas áreas de produção deverá ser baseada nos princípios do QRM ou GRQ para minimizar o risco de contaminação. Para os processos assépticos, os artigos e materiais termicamente estáveis que entram em uma área limpa ou área contida deverão preferencialmente fazê-lo através de uma autoclave ou forno com extremidade dupla. Os artigos e materiais lábeis ao calor deverão entrar através de uma trava de ar com portas intertravadas, onde estarão sujeitos a procedimentos efetivos de higienização da superfície. A esterilização de artigos e materiais em outros locais é aceitável, desde que sejam embalagens múltiplas, conforme apropriado ao número de estágios de entrada na área limpa, e entrem através de uma câmara de ar com as precauções adequadas de higienização da superfície.
51. As propriedades promotoras de crescimento do meio de cultura deverão ser demonstradas como adequadas para o uso pretendido. Se possível, o meio deverá ser esterilizado in situ. Filtros de esterilização em linha para adição rotineira de gases, meios, ácidos ou álcalis, agentes antiespumantes etc. a fermentadores deverão ser usados sempre que possível.
52. A adição de materiais ou culturas a fermentadores e outros recipientes e amostragem deverá ser realizada sob condições cuidadosamente controladas para evitar a contaminação. Deve-se ter cuidado para garantir que os recipientes estejam conectado corretamente quando a adição ou amostragem ocorrer.
53. O monitoramento contínuo de alguns processos de produção (por exemplo, fermentação) poderá ser necessário; esses dados deverão fazer parte do registro do lote. Sempre que a cultura contínua for usada, deverá ser dada atenção especial aos requisitos de controle de qualidade decorrentes deste tipo de método de produção.
54. A centrifugação e a mistura dos produtos poderão levar à formação de aerossóis, sendo necessária a contenção de tais atividades para se minimizar a contaminação cruzada.
55. Derramamentos acidentais, especialmente de organismos vivos, deverão ser tratados com rapidez e segurança. Medidas de descontaminação validadas deverão ser disponibilizadas para cada organismo ou grupos de organismos relacionados. Sempre que diferentes linhagens de espécies únicas de bactérias ou vírus muito semelhantes estiverem envolvidas, o processo de descontaminação poderá ser validado com uma cepa representativa, a menos que haja razão para acreditar que eles poderão variar significativamente em sua resistência ao(s) agente(s) envolvido(s).
56. Se obviamente contaminados, como por derramamentos ou aerossóis, ou se um organismo potencialmente perigoso estiver envolvido, os materiais de

produção e controle, incluindo a documentação, deverão ser adequadamente desinfetados, ou as informações transferidas por outros meios.

57. Os métodos usados para esterilização, desinfecção, remoção ou inativação de vírus deverão ser validados<sup>28</sup>.
58. Nos casos em que um processo de inativação ou remoção de vírus for realizado durante a fabricação, medidas deverão ser tomadas para se evitar o risco de uma nova contaminação de produtos tratados por itens não tratados.
59. Para produtos que são inativados pela adição de um reagente (por exemplo, microrganismos no decorrer da fabricação da vacina), o processo deverá assegurar a completa inativação do organismo vivo. Além da mistura completa de cultura e inativação, deve-se considerar o contato de todas as superfícies de contato com o produto expostas à cultura viva e, quando necessário, a transferência para um segundo recipiente.
60. Uma ampla variedade de equipamentos é usada para a cromatografia. Os princípios de QRM ou GRQ deverão ser usados para elaborar a estratégia de controle de matrizes, os alojamentos e equipamentos associados quando usados na fabricação de campanhas e em ambientes de vários produtos. A reutilização da mesma matriz em diferentes estágios de processamento é desencorajada. Critérios de aceitação, condições operacionais, métodos de regeneração, vida útil e sanitização ou métodos de esterilização de colunas deverão ser definidos.
61. No caso de ser utilizada radiação ionizante na fabricação de medicamentos, o Anexo 12 deverá ser consultado para fins de orientações adicionais.
62. Deve haver um sistema que garanta a integridade e o fechamento de recipientes após o envase, sempre que os produtos finais ou intermediários representarem um risco, bem como procedimentos especiais para lidar com vazamentos. As operações de enchimento e embalagem precisam de procedimentos para manter o produto dentro de quaisquer limites, tempo e/ou temperatura especificados.
63. As atividades de manuseio de recipientes, que tenham agentes biológicos vivos, deverão ser realizadas de forma a se evitar a contaminação de outros produtos ou a saída dos agentes vivos para o ambiente de trabalho ou para o ambiente externo. Esta avaliação de risco deverá levar em consideração a viabilidade de tais organismos e sua classificação biológica.
64. Deve-se ter cuidado na preparação, impressão, armazenamento e aplicação de rótulos, incluindo qualquer texto específico para produtos específicos do paciente ou que signifique o uso de engenharia genética do conteúdo no recipiente primário e na embalagem secundária. No caso de produtos destinados a uso autólogo, o identificador exclusivo do paciente e a declaração “apenas para uso autólogo” deverão ser indicados de imediato na identificação.

---

<sup>28</sup> No EEE, vide o guia CHMP.

65. A compatibilidade de etiquetas com temperaturas de armazenamento ultrabaixas, sempre que essas temperaturas forem utilizadas, deverá ser verificada.
66. Quando informações sobre a saúde do doador e/ou animal estiverem disponíveis após a aquisição, que afetem a qualidade do produto, isso deverá ser levado em consideração nos procedimentos de *recall*.

## CONTROLE DE QUALIDADE

67. Os controles em processo têm uma importância maior para garantir a consistência da qualidade dos medicamentos biológicos do que para os produtos convencionais. O teste de controle durante o processo deverá ser realizado em estágios apropriados de produção, para controlar as condições que são importantes para a qualidade do produto acabado.
68. Quando os intermediários puderem ser armazenados por longos períodos de tempo (dias, semanas ou mais), será necessário que se leve em consideração a inclusão de lotes de produtos finais feitos de materiais retidos por seus períodos máximos durante o processo no programa de estabilidade em andamento.
69. Determinados tipos de células (por exemplo, células autólogas usadas em MTAs) poderão ser disponibilizados em quantidades limitadas e, quando permitido na AM ou CTA, uma estratégia modificada de teste e retenção de amostras pode ser desenvolvida e documentada.
70. Para as ATMP baseadas em células, os testes de esterilidade deverão ser conduzidos em culturas de células ou bancos de células livres de antibióticos, visando oferecer evidências de ausência de contaminação bacteriana e fúngica e capacitar a detecção de organismos fastidiosos, quando apropriado.
71. Para produtos com vida útil curta, que precisam de certificação de lote antes da conclusão de todos os testes de controle de qualidade do produto final (por exemplo, testes de esterilidade), uma estratégia de controle adequada deverá estar em vigor. Esses controles precisam ser construídos com base no entendimento aprimorado do desempenho do produto e do processo, levando em consideração os controles e atributos das matérias-primas. A descrição exata e detalhada de todo o procedimento de liberação, incluindo as responsabilidades do pessoal envolvido na avaliação de dados analíticos e de produção, é essencial. Uma avaliação contínua da eficácia do sistema de garantia de qualidade deverá estar em vigor, incluindo registros mantidos de uma maneira que permita a avaliação de tendências. Quando os testes de produtos finais não forem possíveis devido à sua curta vida útil, métodos alternativos de obtenção de dados equivalentes para permitir a certificação de lotes deverão ser considerados (por exemplo, métodos microbiológicos).

rápidos). O procedimento para certificação e liberação de lotes poderá ser realizado em dois ou mais estágios – antes e depois dos resultados dos testes analíticos do processo de final completo estarem disponíveis:

- a) Avaliação de registros de processamento em lote e resultados de monitoramento ambiental (quando disponível) por pessoa(s) designada(s) que deverá cobrir condições de produção, todos os desvios dos procedimentos normais e os resultados analíticos disponíveis para a revisão e certificação condicional pela Pessoa Responsável.
- b) Avaliação dos testes analíticos finais e outras informações disponíveis antes do envio do produto final para sua certificação final, pela Pessoa Responsável.
- c) Deve existir um procedimento para descrever as medidas a serem tomadas (incluindo a ligação com o pessoal clínico), em que os resultados dos testes fora da especificação são obtidos após o envio do produto. Tais eventos deverão ser totalmente investigados e as ações corretivas e preventivas relevantes tomadas para se evitar a recorrência documentada.

Um procedimento deverá descrever as medidas que serão tomadas pela Pessoa Responsável se resultados de testes não satisfatórios forem obtidos após o envio.

## **PARTE B. ORIENTAÇÃO ESPECÍFICA SOBRE OS TIPOS DE PRODUTOS SELECIONADOS**

### **B1. PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL**

Esta orientação aplica-se a matérias-primas animais que incluam materiais de estabelecimentos como os matadouros. Como as cadeias de suprimento poderão ser extensas e complexas, os controles baseados nos princípios de QRM ou GRQ precisam ser aplicados. Deve-se consultar também os requisitos de monografias farmacopeicas apropriadas, incluindo a necessidade de testes específicos em estágios definidos. Documentação para demonstrar a rastreabilidade da cadeia de suprimentos<sup>29</sup> e as funções claras dos participantes na cadeia de suprimentos, normalmente incluindo um mapa de processo suficientemente detalhado e atual, deverá estar em vigor.

1. Programas de monitoramento deverão ser implementados para doenças animais que sejam de interesse para a saúde humana. As organizações deverão levar em consideração relatórios de fontes confiáveis sobre a prevalência nacional de doenças e medidas de controle ao compilar sua avaliação dos fatores de risco e mitigação. Essas organizações incluem a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE, Office International des Epizooties<sup>30</sup>). Isso deverá ser suplementado por informações sobre monitoramento de saúde e programas de controle nos níveis nacional e local,

---

<sup>29</sup> Vide o Capítulo 5 do PIC/S GMP.

<sup>30</sup> [http://www.oie.int/eng/en\\_index.htm](http://www.oie.int/eng/en_index.htm)

servindo o último para incluir as fontes (por exemplo, fazenda ou confinamento) de onde os animais são retirados e as medidas de controle em vigor durante o transporte aos matadouros.

2. Quando os matadouros forem utilizados para a obtenção de tecidos de origem animal, estes deverão operar de acordo com normas rigorosas. Deverão ser considerados os relatórios das organizações reguladoras nacionais<sup>31</sup> que verificam a conformidade com os requisitos de alimentos, segurança, qualidade e legislação veterinária e fitossanitária.
3. As medidas de controle para as matérias-primas farmacêuticas em estabelecimentos como os matadouros deverão incluir elementos apropriados do Sistema de Gestão da Qualidade para garantir um nível satisfatório de formação do operador, rastreabilidade, controle e consistência dos materiais. Essas medidas poderão ser extraídas de fontes externas às BPF do PIC/S, mas deverão fornecer níveis equivalentes de controle.
4. Medidas de controle de materiais deverão ser implementadas para evitar intervenções que possam afetar a qualidade dos materiais, ou que pelo menos forneça evidências de tais atividades, durante sua progressão através da cadeia de produção e fornecimento. Isso inclui o movimento de material entre locais de coleta inicial, purificação(ões) parcial(is) e final(is), locais de armazenamento, *hubs*, consolidadores e intermediários. Os detalhes de tais acordos deverão ser registrados dentro do sistema de rastreabilidade e quaisquer violações serão registradas, investigadas, sendo as devidas ações executadas.
5. Devem ser realizadas auditorias periódicas no fornecedor de matérias-primas, que verifiquem a conformidade com os controles de materiais nas diferentes etapas de fabricação. As questões deverão ser investigadas em uma profundidade apropriada à sua importância, para a qual a documentação completa deverá ser disponibilizada. Sistemas também deverão ser implementados para assegurar que ações corretivas e preventivas efetivas sejam tomadas.
6. As células, tecidos e órgãos destinados à fabricação de medicamentos à base de células xenogênicas só deverão ser obtidos de animais criados em cativeiro especificamente para esse efeito e em nenhuma circunstância poderão ser usadas células, tecidos e órgãos de animais selvagens ou de matadouros. Tecidos de animais fundadores também não deverão ser usados. O estado de saúde dos animais deverá ser monitorado e documentado.
7. Para os produtos de terapia com células xenogênicas, deverá ser seguida uma orientação adequada em relação às aquisições e testes de células animais<sup>32</sup>.

---

<sup>31</sup> No EEE, este é o Serviço Alimentar e Veterinário: [http://ec.europa.eu/food/fvo/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm).

<sup>32</sup> No EEE, é feita referência ao documento de Orientações EMA sobre medicamentos à base de células xenogênicas (EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009)



## **B2. PRODUTOS ALERGÊNICOS**

Os materiais poderão ser fabricados por extração de fontes naturais ou fabricados por tecnologia de DNA recombinante.

1. Os materiais de origem deverão ser descritos em detalhes suficientes para garantir a consistência em seu fornecimento, como, por exemplo, citando-se o nome comum e científico, origem, natureza, limites de contaminantes e o método de coleta. Os derivados de animais deverão ser de fontes saudáveis. Deverão existir controles de biossegurança apropriados para colônias (por exemplo, ácaros, animais) utilizadas para a extração de alergênicos. O alérgeno deverá ser armazenado sob condições definidas para se minimizar a deterioração.
2. As etapas do processo de produção, incluindo as etapas de pré-tratamento, extração, filtração, diálise, concentração ou liofilização, deverão ser descritas em detalhes e validadas.
3. Os processos de modificação para fabricar extratos alergênicos modificados (ex: alérgenos e conjugados) deverão ser descritos. Intermediários no processo de fabricação deverão ser identificados e controlados.
4. As misturas de extrato de alérgeno deverão ser preparadas a partir de extratos individuais de materiais de fonte única. Cada extrato individual deverá ser considerado como uma substância ativa.

## **B3. PRODUTOS DE IMUNOSSERINA ANIMAL**

1. Deve-se tomar cuidado especial no controle de antígenos de origem biológica para assegurar sua qualidade, consistência e ausência de agentes adventícios. A preparação de materiais utilizados para imunizar os animais fonte (por exemplo, antígenos, transportadores de hapteno, adjuvantes, agentes estabilizantes), e o armazenamento de tal material imediatamente antes da imunização deverá estar de acordo com procedimentos documentados.
2. Os programas de vacinação, sangria de teste e sangramento de colheita deverão estar de acordo com aqueles aprovados no CTA ou MA.
3. As condições de fabricação para a preparação de subfragmentos de anticorpo (por exemplo, Fab ou F (ab')<sub>2</sub>) e quaisquer modificações adicionais deverão estar de acordo com parâmetros validados e aprovados. Quando tais enzimas forem constituídas por vários componentes, a sua consistência deverá ser assegurada.

## **B4. VACINAS**

1. Sempre que forem utilizados ovos, deverá ser assegurado o estado de saúde de todos os bandos de origem utilizados na produção de ovos (independentemente de bandos indemnes de organismos patogênicos ou saudáveis).
2. A integridade dos recipientes usados para armazenar produtos intermediários e os tempos de espera deverão ser validados.
3. Os recipientes contendo produtos inativados não deverão ser abertos ou amostrados em áreas que contenham agentes biológicos vivos.
4. A sequência de adição de ingredientes ativos, adjuvantes e excipientes durante a formulação de um produto intermediário ou final deverá estar em conformidade com as instruções de fabricação ou com o registro do lote.
5. Quando organismos com um nível de segurança biológica superior (por exemplo, cepas de vacina pandêmica) tiverem de ser usados na fabricação ou no teste, deverão ser estabelecidos dispositivos de contenção adequados. A aprovação de tais acordos deverá ser obtida da(s) autoridade(s) nacional(ais) apropriada(s) e os documentos de aprovação deverão ser disponibilizados para verificação.

## **B5. PRODUTOS RECOMBINANTES**

1. A condição do processo durante o crescimento celular, a expressão e a purificação da proteína deverão ser mantidas dentro de parâmetros validados para assegurar um produto consistente com uma faixa definida de impurezas que esteja dentro da capacidade do processo de reduzir a níveis aceitáveis. O tipo de célula usada na produção poderá exigir medidas maiores para garantir a ausência de vírus. Para a produção envolvendo múltiplas colheitas, o período de cultivo contínuo deverá estar dentro dos limites especificados.
2. Os processos de purificação para se remover proteínas de células hospedeiras indesejadas, ácidos nucleicos, carboidratos, vírus e outras impurezas deverão estar dentro de limites validados definidos.

## **B6. PRODUTOS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS**

1. Os anticorpos monoclonais poderão ser fabricados a partir de hibridomas murinos, hibridomas humanos ou por tecnologia de DNA recombinante. Medidas de controle apropriadas às diferentes células-fonte (incluindo as células alimentadoras, se utilizadas) e aos materiais usados para estabelecer o hibridoma/linha celular deverão estar em vigor para assegurar a segurança e a qualidade do produto. Deve-se verificar se estas estão dentro dos limites aprovados. Deverá ser dada ênfase especial quanto à ausência de vírus. Deve-se notar que os dados provenientes de produtos gerados pela mesma plataforma de tecnologia de fabricação poderão ser aceitáveis, visando demonstrar adequação.

2. Os critérios a serem monitorados no final de um ciclo de produção e para o término antecipado do ciclo de produção deverão ser verificados, para que se certifique que esses estejam dentro dos limites aprovados.
3. As condições de fabricação para a preparação de subfragmentos de anticorpos (ex: Fab, F (ab')<sub>2</sub>, scFv) e quaisquer outras modificações (por exemplo, a marcação radioativa, conjugação, ligação química) deverão estar de acordo com parâmetros validados.

## **B7. PRODUTOS ANIMAIS TRANSGÊNICOS**

A consistência das matérias-primas de uma fonte transgênica provavelmente será mais problemática do que normalmente é o caso de fontes biotecnológicas não transgênicas. Consequentemente, existe um requisito maior para demonstrar a consistência de lote para lote do produto em todos os aspectos.

1. Uma variedade de espécies poderá ser utilizada para se produzir medicamentos biológicos, que poderá ser expressa em fluidos corporais (por exemplo, leite) para a coleta e purificação. Os animais deverão ser identificados de forma clara e única, e deverão ser implementados arranjos de apoio no caso de perda do marcador primário.
2. Os arranjos para alojamento e cuidado dos animais deverão ser definidos de forma a minimizar a exposição dos animais a agentes patogênicos e zoonóticos. Devem ser estabelecidas medidas apropriadas para proteção do ambiente externo. Um programa de monitoramento da saúde deve ser estabelecido e todos os resultados documentados, sendo que qualquer incidente deverá ser investigado, devendo também seu impacto na continuação do animal e nos lotes anteriores do produto ser determinado. Deverão ser tomados cuidados para assegurar que quaisquer produtos terapêuticos usados para tratar os animais não contaminem o produto.
3. A genealogia dos animais fundadores através de animais de produção deverá ser documentada. Como uma linhagem transgênica será derivada de um único animal fundador genético, não devem ser misturados materiais de diferentes linhagens transgênicas não.
4. As condições sob as quais o produto é coletado deverão estar de acordo com as condições do MA ou do CTA. O cronograma de coleta e as condições em que os animais podem ser removidos da produção devem ser realizados de acordo com os procedimentos aprovados e os limites de aceitação.

## **B8. PRODUTOS DE PLANTAS TRANSGÊNICAS**

A consistência das matérias-primas de uma fonte transgênica provavelmente será mais problemática do que normalmente é o caso das fontes biotecnológicas não transgênicas. Consequentemente, existe um requisito

maior para se demonstrar a consistência de lote para lote do produto, em todos os aspectos.

1. Medidas adicionais, além daquelas dadas na Parte A, podem ser necessárias para evitar a contaminação de bancos transgênicos mestre e de trabalho por materiais vegetais estranhos e agentes adventícios relevantes. A estabilidade do gene dentro de números de geração definidos deverá ser monitorada.
2. Os vegetais devem ser clara e exclusivamente identificados, sendo que a presença de características-chave do vegetal, incluindo o estado de saúde, em toda a cultura, deve ser verificada em intervalos definidos durante o período de cultivo, para assegurar a consistência do rendimento entre as culturas.
3. Devem ser definidas medidas de segurança para a proteção das culturas, sempre que possível, de modo a minimizar a exposição à contaminação por agentes microbiológicos e a contaminação cruzada com plantas não aparentados. Devem ser tomadas medidas para impedir que materiais como pesticidas e fertilizantes contaminem o produto. Um programa de monitoramento deve ser estabelecido e todos os resultados documentados, bem como qualquer incidente deve ser investigado, ressaltando que seu impacto na continuação da cultura no programa de produção deve ser determinado.
4. As condições em que os vegetais poderão ser removidos da produção deverão ser definidas. Os limites de aceitação deverão ser definidos para materiais (por exemplo, proteínas hospedeiras) que possam interferir com o processo de purificação. Deve-se verificar se os resultados estão dentro dos limites aprovados.
5. As condições ambientais (temperatura, chuva), que poderão afetar os atributos de qualidade e o rendimento da proteína recombinante desde o momento do plantio, passando pelo cultivo até a colheita e armazenamento intermediário dos materiais colhidos devem ser documentadas. Os princípios em documentos como "Diretrizes sobre Boas Práticas Agrícolas e de Coleta para Materiais Iniciais de origem a partir de ervas<sup>33</sup> deverão ser levados em consideração na elaboração desses critérios.

## **B9. PRODUTOS DE TERAPIA GÊNICA<sup>34</sup>**

1. Existem potencialmente 2 tipos de produtos TG (vetores e células geneticamente modificadas) e ambos estão dentro do escopo de orientação desta seção. Para produtos TG baseados em células, alguns aspectos da orientação da seção B10 poderão ser aplicáveis.

---

<sup>33</sup> EMA, OMS ou outra entidade equivalente

<sup>34</sup> No EEE, a Parte IV (1) da Diretiva 2001/83/CE, revista em 2009, contém uma definição de medicamentos de terapia gênica (TG).

2. Uma vez que as células utilizadas na fabricação de produtos de terapia genética são obtidas a partir de seres humanos (autólogos ou alogênicos) ou animais (xenogênicos), existe um risco potencial de contaminação por agentes adventícios. Considerações especiais deverão ser aplicadas à segregação de materiais autólogos obtidos a partir de doadores infectados. A robustez das medidas de controle e teste para tais matérias-primas, crioprotetores, meios de cultura, células e vetores deverá basear-se nos princípios do QRM ou GRQ e em consonância com o MA ou CTA. As linhas celulares estabelecidas utilizadas para a produção de vetores virais e suas medidas de controle e teste deverão, da mesma forma, ser baseadas nos princípios do QRM ou GRQ. Os sistemas de lotes de sementes de vírus e bancos de células deverão ser usados sempre que for pertinente.
3. Fatores como a natureza do material genético, o tipo de vetor (viral ou não-viral) e o tipo de células influenciam a gama de impurezas potenciais, agentes adventícios e as contaminações cruzadas que devem ser levadas em consideração como parte do desenvolvimento de uma estratégia global para se minimizar os riscos. Essa estratégia deve ser usada como base para o projeto do processo, para as instalações e equipamentos de fabricação e armazenamento, procedimentos de limpeza e descontaminação, embalagem, etiquetagem e distribuição.
4. A fabricação e o teste de medicamentos de terapia genética suscitam questões específicas relativas à segurança e qualidade do produto final e às questões de segurança para os destinatários e o pessoal. Deve ser aplicada uma abordagem baseada no risco para a segurança do operador, ambiente e paciente e a implementação de controles baseados na classe de risco biológico. Deverão ser aplicadas medidas legislativas locais e, se aplicáveis, internacionais de segurança.
5. O pessoal (incluindo o CQ e pessoal de manutenção) e fluxos de materiais, incluindo o armazenamento e testes (por exemplo, de matérias-primas, amostras de produtos em processo e final e amostras de monitoramento ambiental) deverão ser controlados com base nos princípios de QRM ou GRQ, quando possível utilizando fluxos unidirecionais. Isso deverá levar em consideração o movimento entre áreas contendo diferentes organismos geneticamente modificados e áreas contendo organismos geneticamente não modificados.
6. Quaisquer métodos especiais de limpeza e descontaminação necessários para a variedade de organismos a serem manuseados devem ser considerados no projeto de instalações e equipamentos. Sempre que possível, o programa de monitoramento ambiental deverá ser complementado pela inclusão de métodos para detectar a presença de organismos específicos sendo cultivados.
7. Quando vetores limitados à replicação forem usados, medidas deverão ser implementadas para se evitar a introdução de vírus de tipo selvagem, o que pode levar à formação de vetores recombinantes competentes para replicação.
8. Um plano de emergência para lidar com a liberação acidental de organismos viáveis deverá estar em vigor. Isso deverá abordar métodos e procedimentos

para contenção, proteção de operadores, limpeza, descontaminação e retorno seguro ao uso. Uma avaliação do impacto sobre os produtos imediatos e quaisquer outros na área afetada também deverá ser feita.

9. Instalações para a fabricação de vetores virais deverão ser separadas de outras áreas por medidas específicas. Os arranjos para a separação deverão ser demonstrados como sendo eficazes. Sistemas fechados deverão ser usados sempre que possível, e adições e transferências de amostras deverão evitar a liberação de material viral.
10. A produção concomitante de diferentes vetores de terapia gênica viral na mesma área não é aceitável. A produção simultânea de vetores não virais na mesma área deverá ser controlada com base nos princípios de QRM ou GRQ. Os procedimentos de mudança entre campanhas deverão ser demonstrados como eficazes.
11. Uma descrição da produção de vetores e células geneticamente modificadas deverá ser disponibilizada com detalhes suficientes, para garantir a rastreabilidade dos produtos a partir das matérias-primas (plasmídeos, gene de interesse e sequências regulatórias, bancos de células e vetores virais ou não virais) para o produto acabado.
12. A remessa de produtos contendo e/ou consistindo em OGM deverá estar em conformidade com a legislação apropriada.
13. As seguintes considerações se aplicam à transferência ex vivo de genes para células receptoras:
  - (a) Estas deverão ocorrer em instalações dedicadas a tais atividades onde existam disposições adequadas de contenção.
  - (b) Medidas (incluindo as considerações descritas no parágrafo 10 da Parte A) para minimizar o potencial de contaminação cruzada e confusão entre células de diferentes pacientes são necessárias. Isso deverá incluir o uso de procedimentos de limpeza validados. O uso concomitante de diferentes vetores virais deverá estar sujeito a controles baseados nos princípios de QRM ou GRQ. Alguns vetores virais (como, por exemplo, o vírus Retrô ou Lenti) não poderão ser utilizados no processo de fabricação de células geneticamente modificadas, até que se demonstre que são desprovidos de vetor contaminante competente para replicação.
  - (c) Os requisitos de rastreabilidade devem ser mantidos. Deverá haver uma definição clara de um lote, desde a origem da célula até o(s) recipiente(s) do produto final.
  - (d) Para produtos que utilizam meios não biológicos para fornecer o gene, suas propriedades físico-químicas deverão ser documentadas e testadas.

## **B.10 PRODUTOS SOMÁTICOS E TERAPÊUTICOS DE CÉLULAS XENOGÊNICAS E PRODUTOS DE ENGENHARIA DE TECIDOS<sup>35</sup>**

Para produtos à base de células geneticamente modificadas que não são classificados como produtos TG, alguns aspectos de orientação da seção B9 poderão ser aplicáveis.

1. Deverão ser utilizadas, quando disponível, fontes autorizadas (ou seja, medicamentos licenciados ou dispositivos médicos que passaram por um procedimento de avaliação da conformidade<sup>36</sup>) de substâncias adicionais (tais como produtos celulares, biomoléculas, biomateriais, moléculas de ancoragem, matrizes).
2. Sempre que dispositivos, incluindo dispositivos feitos sob medida, forem incorporados como parte dos produtos:
  - (a) Deverá haver um acordo por escrito entre o fabricante do medicamento e o fabricante do dispositivo médico, que deverá fornecer informações suficientes sobre o dispositivo médico a fim de se evitar a alteração de suas propriedades durante a fabricação do ATMP. Isso deverá incluir o requisito de controlar as mudanças propostas para o dispositivo médico.
  - (b) O acordo técnico também deverá exigir a troca de informações sobre desvios na fabricação do dispositivo médico.
3. Como as células somáticas são obtidas de humanos (autólogos ou alogênicos) ou animais (xenógenos), existe um risco potencial de contaminação por agentes adventícios. Considerações especiais deverão ser aplicadas à segregação de materiais autólogos obtidos de doadores infectados ou relacionados ao agrupamento de células. A robustez das medidas de controle e de testes postas em prática para esses materiais de origem deverá ser assegurada. Os animais cujos tecidos e células são recolhidos deverão ser criados e processados de acordo com os princípios definidos nas orientações pertinentes<sup>37</sup>.
4. Deve ser dada uma atenção especial aos requisitos específicos em qualquer estágio de criopreservação, por exemplo, o índice de alterações de temperatura durante o congelamento ou descongelamento. O tipo de câmara de armazenamento, e o processo de colocação e recuperação deverão minimizar o risco de contaminação cruzada, manter a qualidade dos produtos e facilitar sua recuperação precisa. Procedimentos documentados deverão estar em vigor para o manuseio seguro e para o armazenamento de produtos com marcadores sorológicos positivos.

---

<sup>35</sup> No EEE, o anexo I, parte IV, ponto 2, da Diretiva 2001/83/CE, alterada em 2009, contém uma definição de medicamentos de terapia com células somáticas (SCT) e a definição de medicamento para a engenharia de tecidos é dada no artigo 2 da Regulamentação 1394/2007/CE.

<sup>36</sup> No UE/EEE, tais dispositivos estão marcados como "CE".

<sup>37</sup> No EEE, vide o guia CHMP.

5. Testes de esterilidade deverão ser conduzidos em culturas de células ou bancos de células livres de antibióticos para fornecer evidência de ausência de contaminação bacteriana e fúngica e considerar a detecção de organismos fastidiosos.
6. Quando pertinente, um programa de monitoramento da estabilidade deverá estar em vigor juntamente com referências e reter amostras em quantidade suficiente para permitir um exame mais aprofundado.

## GLOSSÁRIO DO ANEXO 2

Os registros são incluídos somente quando os termos são usados no Anexo 2 e requerem maiores explicações. Definições que já existem na legislação são apenas referências cruzadas.

**Adjuvante:** Substância química ou biológica que aumenta a resposta imune contra um antígeno.

**Medicamentos Terapêuticos Avançados (ATMP):** A sigla ATMP se refere a qualquer um dos seguintes medicamentos para uso humano: medicamentos de terapia genética, medicamentos de terapia com células somáticas e medicamentos manipulados com tecidos<sup>38</sup>.

**Alérgoides:** Alérgenos quimicamente modificados para reduzir a reatividade da IgE.

**Antígenos:** Substâncias (por exemplo, toxinas, proteínas estranhas, bactérias, células de tecidos) capazes de induzir respostas imunitárias específicas.

**Anticorpo:** Proteínas produzidas pelos linfócitos B que se ligam a antígenos específicos. Os anticorpos podem ser divididos em 2 tipos principais com base nas principais diferenças no seu método de fabricação:

**Anticorpos monoclonais (MAb)** – população homogênea de anticorpos obtida a partir de um único clone de linfócitos ou por tecnologia recombinante e que se ligam a um único epitopo.

**Anticorpos policlonais** – derivados de uma série de clones de linfócitos, produzidos em humanos e animais em resposta aos epitopos na maioria das moléculas "não próprias".

**Área:** Conjunto específico de salas dentro de um edifício associado à fabricação de qualquer produto ou de vários produtos que tenham uma unidade de tratamento de ar comum.

**Biocarga:** Nível e tipo (isto é, censurável ou não) de microrganismos presentes em matérias-primas, meios, substâncias biológicas, intermediários ou produtos. É considerado contaminação quando o nível e/ou tipo excede as especificações.

---

<sup>38</sup> No EEE, vide Artigo 2(1) da Regulamentação EC 1394/2007.



**Medicamento biológico:** Um medicamento biológico é um produto do qual a substância ativa é uma substância biológica. Uma substância biológica é uma substância que é produzida ou extraída de uma fonte biológica e que necessita, para a sua caracterização e determinação da sua qualidade, uma combinação de testes físico-químicos e biológicos, juntamente com o processo de produção e o seu controle<sup>39</sup>.

**Nível de biossegurança (BSL):** Condições de contenção necessárias para manusear com segurança organismos de diferentes níveis de periculosidade, do BSL1 (risco mais baixo, menos suscetíveis de causar doenças humanas) a BSL4 (maior risco, causando doenças graves e com a probabilidade de disseminação e ausência de profilaxia ou tratamento eficazes).

**Fabricação de campanha:** Fabricação de uma série de lotes do mesmo produto em sequência num determinado período de tempo, seguido de uma adesão estrita às medidas de controle aceites antes da transferência para outro produto. Os produtos não são executados ao mesmo tempo, mas poderão ser executados no mesmo equipamento.

**Sistema fechado:** Sempre que uma droga ou produto não é exposto ao ambiente imediato da sala durante a fabricação.

**Uso contido:** Operação em que organismos geneticamente modificados são cultivados, armazenados, usados, transportados, destruídos ou eliminados e para os quais são usadas barreiras (físicas/químicas/biológicas) para limitar seu contato com a população em geral e com o meio ambiente.

**Liberação deliberada:** Liberação deliberada no meio ambiente de organismos geneticamente modificados.

**Ex vivo:** Sempre que os procedimentos forem realizados em tecidos ou células fora do corpo vivo e retornados ao corpo vivo.

**Células alimentadoras:** Células usadas em cultura coordenada para manter as células-tronco pluripotentes. Para a cultura de células estaminais embrionárias humanas, as camadas alimentadoras típicas incluem fibroblastos embrionários de camundongo (MEF) ou fibroblastos embrionários humanos que foram tratados para impedir que se dividam.

**Fermentador:** No caso de linhas celulares (mamíferas), o termo fermentador deverá ser entendido como biorreator.

**Gene:** Sequência de DNA que codifica uma (ou mais) proteína (s).

**Transferência de genes:** Processo para transferir um gene a células, envolvendo um sistema de expressão contido em um sistema de entregas conhecido como vetor, que pode ser de origem viral, bem como não-viral. Após a transferência do gene, as células geneticamente modificadas também são denominadas células transduzidas.

---

<sup>39</sup> No EEE, vide Anexo 1 ao 2001/83/EC – 3.2.1.1(b).

**Organismo geneticamente modificado (OGM):** Alude a um organismo, com exceção de seres humanos, no qual o material genético foi alterado de uma forma que não ocorre naturalmente por acasalamento e/ou recombinação natural.

**Hapteno:** Molécula de baixo peso molecular que não é antigênica, a menos que conjugada com uma molécula "transportadora".

**Hibridoma:** Linha celular imortalizada que segrega anticorpos (monoclonais) desejados e é tipicamente derivada pela fusão de linfócitos B com células tumorais.

**In vivo:** Procedimentos realizados em organismos vivos.

**Método de atualização (Look-back):** Procedimento documentado para rastrear substâncias medicinais biológicas ou produtos que poderão ser adversamente afetados pelo uso ou incorporação de materiais animais ou humanos quando esses materiais são reprovados nos testes de liberação devido à presença de agente (s) contaminante (s) ou quando as condições de preocupação se tornar aparentes no animal de origem ou humano.

**Banco de células mestre (MCB):** Parcela de um *pool* de células que costumeiramente foi preparado a partir do clone celular selecionado sob condições definidas, dispensado em múltiplos recipientes e armazenado em condições definidas. O MCB é usado para derivar todos os bancos de células de trabalho.

**Sementes de vírus mestre (MVS):** Como acima, mas em relação aos vírus.

**Banco transgênico mestre:** Como acima, mas para vegetais transgênicos ou animais.

**Monossese (axênica):** Único organismo na cultura que não está contaminado com nenhum outro organismo.

**Instalação de múltiplos produtos:** Instalação que fabrica, simultaneamente ou em modo de campanha, uma gama de diferentes substâncias e produtos medicinais biológicos e dentro da qual a(s) sequência(s) de equipamentos poderão ou não ser dedicados a substâncias ou produtos específicos.

**Plasmídeo:** Um plasmídeo é um pedaço de DNA normalmente presente em uma célula bacteriana como uma entidade circular, separada do cromossomo celular; ele pode ser modificado por técnicas de biologia molecular, purificado da célula bacteriana e usado para transferir seu DNA para outra célula.

**Lote de célula primária:** Conjunto de células primárias minimamente expandido para obter um número suficiente, para um número limitado de aplicações.

**Pessoa Responsável (PR):** Pessoa responsável por assegurar que cada lote de substâncias ativas (biológicas) ou medicamentos tenha sido fabricado e verificado em conformidade com as leis em vigor e de acordo com as especificações e/ou requisitos de autorização de introdução ao mercado. O PR é equivalente ao termo da UE

"Pessoa qualificada"<sup>40</sup>.

**Pessoa responsável (PR) para o banco de sangue ou tecido:** Este termo é equivalente ao termo "Pessoa Responsável", na UE<sup>41</sup>.

**Ancoragem:** Veículo de entrega, apoio ou matriz que pode fornecer estrutura ou facilitar a migração, ligação ou transporte de células e/ou moléculas bioativas.

**Células somáticas:** Células, com exceção das células reprodutivas (linha germinativa), que constituem o corpo de um humano ou animal. Estas células poderão ser autólogas (do paciente), alogênicas (de outro ser humano) ou xenogênicas (de animais), células vivas somáticas, que foram manipuladas ou alteradas *ex vivo*, para serem administradas em humanos com o fim de se obter efeitos terapêuticos, diagnósticos ou preventivos.

**Material isento de agentes patogênicos especificados (SPF):** Materiais animais (ex: de galinhas, embriões ou culturas celulares) utilizados para a produção ou controle de qualidade de medicamentos biológicos derivados de grupos (ex: bandos ou manadas) de animais isentos de agentes patogênicos específicos (SPF). Tais bandos ou rebanhos são definidos como animais compartilhando um ambiente comum e tendo seus próprios cuidadores, que não têm contato com grupos não SPF.

**Transgênico:** Organismo que contém um gene estranho em seu componente genético normal para a expressão de materiais farmacêuticos biológicos.

**Vetor:** Agente de transmissão, que transmite informação genética de uma célula ou organismo para outro, como, por exemplo, os plasmídeos, lipossomas e vírus.

**Vetor viral:** Vetor derivado de um vírus e modificado por meio de técnicas de biologia molecular de maneira a reter alguns, mas não todos, os genes do vírus parental. Se os genes responsáveis pela capacidade de replicação do vírus forem excluídos, o vetor será replicado como inabilitado.

**Bancos de células de trabalho (WCB):** *Pool* homogêneo de micro-organismos ou células, que são distribuídos uniformemente em um número de recipientes derivados de um MCB e que são armazenados de forma a garantir a estabilidade e a prontidão para o uso na produção.

**Sementes de vírus de trabalho (WVS):** Como acima, mas em relação aos vírus, do banco transgênico de trabalho — como mencionado anteriormente, mas para vegetais transgênicos ou animais.

**Zoonose:** Doenças animais que podem ser transmitidas para humanos.

---

<sup>40</sup> No EEE, vide artigo 48 da Diretiva 2001/83/CE e o artigo 52 da Diretiva 2001/82/CE.

<sup>41</sup> No EEE, vide artigo 17 da Diretiva 2004/23/EC.

---

**PRINCÍPIO**

A fabricação de medicamentos radiofarmacêuticos deverá ser realizada em conformidade com os princípios das boas práticas de fabricação para os medicamentos das partes I e II. Este anexo aborda especificamente algumas das práticas, que poderão ser específicas para os radiofármacos.

Nota i. A preparação de radiofármacos em radiofarmácias (hospitais ou certas farmácias), utilizando geradores e kits com uma autorização de comercialização ou uma licença nacional, não é abrangida por esta diretriz, a menos que esteja coberta por requisitos nacionais.

Nota ii. De acordo com os regulamentos de proteção contra a radiação, deve-se assegurar que qualquer exposição médica esteja sob a responsabilidade clínica de um profissional. Em práticas de medicina nuclear diagnóstica e terapêutica, um especialista em física médica deverá estar disponível.

Nota iii. Este anexo é igualmente aplicável aos medicamentos radiofarmacêuticos utilizados em ensaios clínicos.

Nota iv. O transporte de radiofármacos é regulamentado pela Associação Internacional de Energia Atômica (AIEA) e pelos requisitos de proteção contra a radiação.

Nota v. Reconhece-se que existem métodos aceitáveis, além dos descritos neste anexo, que são capazes de atingir os princípios da Garantia da Qualidade. Outros métodos deverão ser validados e prover um nível de garantia de qualidade minimamente equivalente aos estabelecidos no presente anexo.

**INTRODUÇÃO**

1. A fabricação e o manuseio de produtos radiofarmacêuticos são potencialmente perigosos. O nível de risco depende, em particular, dos tipos de radiação, energia da radiação e meia-vida dos isótopos radioativos. Deve ser dada especial atenção à prevenção da contaminação cruzada, à retenção de contaminantes de radionuclídeos e à eliminação de resíduos.
2. Devido à curta vida útil de seus radionuclídeos, alguns radiofármacos poderão ser liberados antes da conclusão de todos os testes de controle de qualidade. Neste caso, a descrição exata e detalhada de todo o processo de liberação, incluindo as responsabilidades do pessoal envolvido e a avaliação contínua da eficácia do sistema de garantia de qualidade é essencial.

3. Esta diretriz é aplicável aos procedimentos de fabricação empregados pelos fabricantes industriais, Centros/Institutos Nucleares e Centros PET para a produção e controle de qualidade dos seguintes tipos de produtos:

- Radiofármacos
- Radiofármacos emissores de pósitrons (PET)
- Precursores radioativos para produção de radiofármacos
- Geradores de radionuclídeos

Tipo de Fabricação	Não-BPF *	BPF parte II & I (Crescente) incluindo anexos pertinentes			
Radiofármacos Radiofármacos PET Precursores Radioativos	<i>Produção de Reatores/Ciclotrons</i>	<i>Síntese química</i>	<i>Etapas de purificação</i>	<i>Processamento, formulação e dispensação</i>	<i>Esterilização asséptica ou final</i>
Geradores de radionuclídeos	<i>Produção de Reatores/Ciclotrons</i>	<i>Processamento</i>			

\* O sistema alvo e de transferência do ciclotron para a sonda de síntese pode ser considerado como o primeiro passo da fabricação da substância ativa.

4. O fabricante do produto radiofarmacêutico final deverá descrever e justificar as etapas de fabricação da substância ativa e do medicamento final e as BPF (parte I ou II) aplicáveis às etapas específicas do processo/fabricação.
5. A preparação de produtos radiofarmacêuticos envolve a adesão às regulamentações sobre proteção contra radiação.
6. Os radiofármacos a serem administrados por via parentérica deverão obedecer aos requisitos de esterilidade aplicáveis aos parenterais e, sempre que pertinente, às condições assépticas de trabalho para a fabricação de medicamentos estéreis, que são abrangidas pelo Guia sobre as BPF do PIC/S, anexo 1.
7. As especificações e os procedimentos de ensaio de controle de qualidade para os medicamentos radiofarmacêuticos mais utilizados estão especificados na Farmacopeia Europeia (ou em outra pertinente) ou na autorização de introdução ao mercado.

#### *Ensaio clínico*

8. Os medicamentos radiofarmacêuticos destinados a serem utilizados em ensaios clínicos, bem como os medicamentos experimentais, deverão ser elaborados em conformidade com os princípios do Guia de BPF do PIC/S, anexo 13.

## **GARANTIA DE QUALIDADE**

9. A garantia da qualidade é ainda mais importante na fabricação de produtos radiofarmacêuticos, devido às suas características particulares, baixos volumes

e, em algumas circunstâncias, à necessidade de administrar o produto antes da conclusão do teste.

10. Como ocorre com todos os produtos farmacêuticos, os produtos deverão estar bem protegidos contra contaminação e contaminação cruzada. No entanto, o ambiente e os operadores também deverão ser protegidos contra a radiação. Isso significa que a função de um sistema eficaz de garantia de qualidade é da maior importância.
11. É importante que os dados gerados pelo monitoramento de instalações e processos sejam rigorosamente registrados e avaliados como parte do processo de liberação.
12. Os princípios de qualificação e validação deverão ser aplicados à fabricação de radiofármacos e uma abordagem de gestão de risco deverá ser usada para se determinar a extensão da qualificação/validação, com foco em uma combinação de Boas Práticas de Fabricação e Proteção contra a Radiação.

## **PESSOAL**

13. Todas as operações de fabricação deverão ser realizadas sob a responsabilidade de pessoal com competência adicional em proteção contra radiação. O pessoal envolvido na produção, controle analítico e liberação de radiofármacos deverá ser adequadamente treinado em aspectos específicos de radiofármacos do sistema de gestão da qualidade. A Pessoa Autorizada deverá ter a responsabilidade geral pela liberação dos produtos.
14. Todo o pessoal (incluindo aqueles envolvidos com limpeza e manutenção) empregados nas áreas onde produtos radioativos são fabricados deverá receber treinamento adicional adaptado a esta classe de produtos.
15. Quando as instalações de produção forem compartilhadas com instituições de pesquisa, o pessoal de pesquisa deverá ser adequadamente treinado em regulamentações de BPF e a função de garantia de qualidade deverá revisar e aprovar as atividades de pesquisa para garantir que elas não representem qualquer risco para a fabricação de produtos radiofarmacêuticos.

## **INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

### **Geral**

16. Os produtos radioativos deverão ser fabricados em áreas controladas (ambientais e radioativas). Todas as etapas de fabricação deverão ocorrer em instalações independentes dedicadas a produtos radiofarmacêuticos.
17. Medidas deverão ser estabelecidas e implementadas para prevenir a contaminação de pessoal, materiais, radionuclídeos etc. Equipamentos fechados ou contidos deverão ser usados sempre que for o caso. Quando um

equipamento aberto for usado ou quando um equipamento for aberto, precauções deverão ser tomadas para minimizar o risco de contaminação. A avaliação de risco deverá demonstrar que o nível de limpeza ambiental proposto é adequado para o tipo de produto que está sendo fabricado.

18. O acesso às áreas de fabricação deverá ser feito por meio de uma área de vestiário e deverá ser restrito ao pessoal autorizado.
19. As estações de trabalho e seu ambiente deverão ser monitorados com relação à radioatividade, qualidade microbiológica e particulada, conforme estabelecido durante a qualificação de desempenho (QD).
20. Programas preventivos de manutenção, calibração e qualificação deverão ser operados para garantir que todas as instalações e equipamentos utilizados na fabricação de produtos radio farmacêuticos sejam adequados e qualificados. Essas atividades deverão ser realizadas por pessoal competente e registros devem ser mantidos.
21. Devem ser tomadas precauções para se evitar a contaminação radioativa dentro da instalação. Devem existir controles apropriados para detectar qualquer contaminação radioativa, seja diretamente por meio do uso de detectores de radiação ou indiretamente por meio de uma rotina de limpeza.
22. O equipamento deverá ser construído de modo que as superfícies que entram em contato com o produto não sejam reativas, aditivas ou absorventes, de modo a alterar a qualidade do produto radio farmacêutico.
23. A recirculação do ar extraído da área onde os produtos radioativos são manuseados deverá ser evitada, a menos que justificada. As saídas de ar deverão ser projetadas para minimizar a contaminação ambiental por partículas e gases radioativos, e medidas apropriadas deverão ser tomadas para proteger as áreas controladas de contaminação por partículas e micróbios.
24. A fim de conter partículas radioativas, pode ser necessário que a pressão do ar seja menor quando os produtos são expostos, em comparação com as áreas adjacentes. No entanto, ainda é necessário proteger o produto da contaminação ambiental. Isto pode ser conseguido, por exemplo, usando tecnologia de barreira ou câmaras de ar, atuando como dissipadores de pressão.

### **Produção estéril**

25. Os radiofármacos estéreis poderão ser divididos entre aqueles fabricados assepticamente e os que são esterilizados terminalmente. A instalação deverá manter o nível apropriado de limpeza ambiental para o tipo de operação que está sendo executada. Para a fabricação de produtos estéreis, em zona de trabalho onde os produtos ou recipientes poderão estar expostos ao ambiente, os requisitos de limpeza deverão cumprir aqueles descritos no Guia de BPF do PIC/S, Anexo 1.



26. Para a fabricação de produtos radiofarmacêuticos, uma avaliação de risco pode ser aplicada para se determinar as diferenças de pressão apropriadas, a direção do fluxo de ar e a qualidade do ar.
27. No caso do uso de sistemas fechados e automatizados (síntese química, purificação, filtração estéril *on-line*), um ambiente de classe C (geralmente “célula quente”) será adequado. As células quentes deverão atender a um alto grau de limpeza do ar, com ar de alimentação filtrado, quando fechadas. As atividades assépticas deverão ser realizadas em uma área de grau A.
28. Antes do início da fabricação, a montagem de equipamentos e consumíveis esterilizados (tubos, filtros esterilizados e frascos estéreis fechados e selados em um caminho de fluido vedado) deverá ser realizada sob condições assépticas.

## **DOCUMENTAÇÃO**

29. Todos os documentos relacionados à fabricação de radio fármacos deverão ser preparados, revisados, aprovados e distribuídos de acordo com procedimentos escritos.
30. As especificações deverão ser estabelecidas e documentadas para matérias-primas, materiais de etiquetagem e embalagem, intermediários cruciais e o radio fármaco acabado. Especificações também deverão estar em vigor para quaisquer outros itens cruciais usados no processo de fabricação, como auxiliares de processo, juntas, kits de filtragem estéreis, que possam ter um impacto crucial na qualidade.
31. Critérios de aceitação deverão ser estabelecidos para o radio fármaco, incluindo critérios para especificações de liberação e prazo de validade (ex: identidade química do isótopo, concentração radioativa, pureza e atividade específica).
32. Registros de uso, limpeza, higienização, esterilização e manutenção de equipamentos importantes deverão mostrar o nome do produto e o número do lote, quando for o caso, além da data e hora e da assinatura das pessoas envolvidas nessas atividades.
33. Os registros deverão ser mantidos por, pelo menos, 3 anos, a menos que outro cronograma seja especificado nos requisitos nacionais.

## **PRODUÇÃO**

34. A produção de diferentes produtos radioativos na mesma área de trabalho (ou seja, célula quente, unidade LAF), ao mesmo tempo, deverá ser evitada a fim de minimizar o risco de contaminação cruzada ou confusão.
35. Deve-se dar especial atenção à validação, incluindo a validação de sistemas informatizados, que deverão ser realizados de acordo com o Guia de BPF do

PIC/S, Anexo 11. Novos processos de fabricação deverão ser validados prospectivamente.

36. Os parâmetros cruciais deverão normalmente ser identificados antes ou durante a validação e os intervalos necessários para uma operação reprodutível deverão ser definidos.
37. O teste de integridade do filtro de membrana deverá ser realizado para produtos com enchimento asséptico, levando em consideração a necessidade de proteção contra a radiação e a manutenção da esterilidade do filtro.
38. Devido à exposição à radiação, aceita-se que a maior parte da rotulagem do recipiente direto seja feita antes da fabricação. Frascos fechados estéreis e vazios poderão ser etiquetados com informações parciais antes do enchimento, desde que este procedimento não comprometa a esterilidade ou impeça o controle visual do frasco preenchido.

## **CONTROLE DE QUALIDADE**

39. Alguns radiofármacos poderão ter de ser distribuídos e utilizados com base numa avaliação da documentação do lote e antes de todos os testes químicos e microbiológicos terem sido concluídos.  
A liberação do produto radiofarmacêutico pode ser realizada em dois ou mais estágios, antes e após o teste analítico completo:
  - a) Avaliação, por uma pessoa designada, dos registros de processamento em lote, que deverão cobrir as condições de produção e os testes analíticos realizados até o momento, antes de permitir o transporte do radiofármaco em quarentena para o departamento clínico.
  - b) Avaliação dos dados analíticos finais, garantindo que todos os desvios dos procedimentos normais sejam documentados, justificados e apropriadamente liberados antes da certificação documentada pela Pessoa Autorizada. Quando certos resultados de testes não forem disponibilizados antes do uso do produto, a Pessoa Autorizada deverá certificar condicionalmente o produto antes de ser usado e deverá, finalmente, certificar o produto depois que todos os resultados do teste forem obtidos.
40. A maior parte dos produtos radiofarmacêuticos destina-se a ser utilizada num curto espaço de tempo e o período de validade em relação à vida útil radioativa deverá ser claramente indicado.
41. Radiofármacos associados a radionuclídeos, com meias-vidas longas, deverão ser testados a fim de mostrar que atendem a todos os critérios de aceitação pertinentes, antes da liberação e certificação por parte da Pessoa Autorizada.
42. Antes que o teste seja realizado, as amostras poderão ser armazenadas para permitir um decaimento suficiente da radioatividade. Todos os testes, incluindo o teste de esterilidade, deverão ser realizados o mais rápido possível.

43. Deverá ser estabelecido um procedimento por escrito, detalhando a avaliação dos dados de produção e analíticos, que deverá ser considerado antes que o lote seja despachado.
44. Os produtos que não cumprirem os critérios de aceitação deverão ser rejeitados. Se o material for reprocessado, procedimentos pré-estabelecidos deverão ser seguidos e o produto acabado deverá atender aos critérios de aceitação antes da liberação. Os produtos devolvidos não poderão ser reprocessados e deverão ser armazenados como resíduos radioativos.
45. Um procedimento também deverá descrever as medidas a serem tomadas pela Pessoa Autorizada, caso resultados insatisfatórios do teste (Fora da Especificação) sejam obtidos após o envio e antes da expiração. Tais eventos deverão ser investigados de modo a incluírem as ações corretivas e preventivas relevantes, tomadas para prevenir eventos futuros. Este processo deverá ser documentado.
46. A informação deverá ser dada aos responsáveis clínicos, se necessário. Para facilitar isso, um sistema de rastreabilidade deverá ser implementado para os radiofármacos.
47. Um sistema verificador da qualidade das matérias-primas deverá ser implementado. A aprovação do fornecedor deverá incluir uma avaliação que forneça a garantia adequada de que o material atende consistentemente às especificações. As matérias-primas, materiais de embalagem e ferramentas cruciais do processo deverão ser comprados de fornecedores aprovados.

## **AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO**

48. No caso dos produtos radiofarmacêuticos, deve-se reter amostras suficientes de cada lote de produto formulado a granel durante, pelo menos, seis meses após o prazo de validade do medicamento acabado, a menos que tal seja justificado de outra forma por meio da gestão de riscos.
49. Amostras de matérias-primas, exceto gases solventes ou água usada no processo de fabricação, deverão ser retidas por, pelo menos, dois anos após a liberação do produto. Esse período pode ser reduzido se o período de estabilidade do material, conforme indicado na especificação relevante, for mais curto.
50. Poderão ser definidas outras condições, mediante acordo com a autoridade competente, para a amostragem e retenção de matérias-primas e produtos fabricados individualmente ou em pequenas quantidades, ou quando a sua armazenagem puder vir a suscitar problemas especiais.

## **DISTRIBUIÇÃO**

51. A distribuição do produto acabado sob condições controladas, antes que todos os resultados apropriados dos testes sejam disponibilizados, é aceitável para

medicamentos radiofarmacêuticos, desde que o produto não seja administrado pelo instituto receptor até que os resultados satisfatórios do teste tenham sido recebidos e avaliados por uma pessoa designada.

## **GLOSSÁRIO**

**Preparação:** Manuseio e radiomarcção de kits com radionuclídeos eluídos de geradores ou precursores radioativos num hospital. Kits, geradores e precursores deverão ter uma autorização de comercialização ou uma licença nacional.

**Fabricação:** Produção, controle de qualidade e liberação e fornecimento de radiofármacos a partir da substância ativa e matérias-primas.

**Células quentes:** Estações de trabalho blindadas para manufatura e manuseio de materiais radioativos. As células quentes não são necessariamente projetadas como isoladores.

**Pessoa autorizada:** Pessoa reconhecida pela autoridade como tendo o conhecimento e a experiência científica e técnica básicas e necessárias.

---

## ANEXO 6

# FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS

## PRINCÍPIO

O presente anexo trata da fabricação de gases de substâncias ativas e da fabricação de gases medicinais.

O delineamento entre a fabricação da substância ativa e a fabricação do medicamento deverá ser claramente definido em cada processo de autorização de comercialização. Normalmente, as etapas de produção e purificação do gás pertencem ao campo de fabricação de substâncias ativas. Os gases entram no campo farmacêutico a partir do primeiro armazenamento de gás destinado a esse uso.

A fabricação de gases de substâncias ativas deverá estar em conformidade com os Requisitos Básicos deste Guia (Parte II), com a parte relevante deste Anexo e com os outros Anexos do Guia, caso pertinente.

A fabricação de gases medicinais deverá estar em conformidade com os requisitos básicos deste Guia (Parte I), com a parte relevante deste Anexo e com os outros Anexos do Guia, caso pertinente.

Nos casos excepcionais de processos contínuos em que não é possível o armazenamento intermediário de gás entre a fabricação da substância ativa e a fabricação do medicamento, todo o processo (de matérias-primas da substância ativa ao medicamento acabado) deverá ser considerado como pertencendo ao campo farmacêutico. Isto deverá ser claramente indicado no dossiê de Autorização de Comercialização.

O anexo não cobre a fabricação e o manejo de gases medicinais em hospitais, a menos que isso seja considerado como a preparação ou fabricação industrial. Contudo, partes pertinentes deste Anexo poderão ser usadas como base para tais atividades.

### ***Fabricação de gases de substâncias ativas***

Os gases de substâncias ativas poderão ser preparados por síntese química ou poderão ser obtidos de fontes naturais, seguidos de etapas de purificação, se necessário (como, por exemplo, em uma planta de separação de ar).

1. Os processos correspondentes a esses dois métodos de fabricação de gases da substância ativa deverão atender à Parte II dos Requisitos Básicos. Contudo:

- (a) Os requisitos relativos às matérias-primas para substâncias ativas (parte II, capítulo 7) não se aplicam à produção de gases de substâncias ativas por separação do ar (no entanto, o fabricante deverá assegurar que a qualidade do ar ambiente é adequada ao processo estabelecido) e quaisquer alterações na qualidade do ar ambiente não afetam a qualidade do gás da substância ativa);
  - (b) os requisitos relativos aos estudos de estabilidade em curso (parte II, capítulo 11.5), utilizados para confirmar as condições de armazenamento e as datas de validade/novo teste (parte II, capítulo 11.6), não se aplicam, caso tenham sido feitos estudos de estabilidade inicial por dados bibliográficos; e
  - (c) os requisitos relativos às amostras de reserva/retenção (parte II, capítulo 11.7) não se aplicam aos gases de substâncias ativas, salvo indicação em contrário.
2. A produção de gases da substância ativa através de um processo contínuo (ex: separação do ar) deverá ser continuamente monitorada quanto à qualidade. Os resultados deste monitoramento deverão ser mantidos de forma a se permitir a avaliação de tendências.
3. Ademais:
- (a) As transferências e produção de gases da substância ativa a granel deverão obedecer aos mesmos requisitos que os abaixo mencionados, para os gases medicinais (seções 19 a 21 do presente anexo);
  - (b) O enchimento dos gases da substância ativa em garrafas ou em recipientes criogênicos móveis deverá obedecer aos mesmos requisitos que os abaixo mencionados para os gases medicinais (seções 22 a 37 do presente anexo), bem como à parte II.

### ***Fabricação de gases medicinais***

A fabricação de gases medicinais normalmente é realizada em equipamentos fechados. Consequentemente, a contaminação ambiental do produto é mínima. No entanto, poderão surgir riscos de contaminação (ou contaminação cruzada com outros gases), em particular devido à reutilização de recipientes.

4. Os requisitos aplicáveis aos cilindros também deverão ser aplicados aos pacotes de cilindros (exceto armazenamento e transporte coberto).

## **PESSOAL**

5. Todo o pessoal envolvido na fabricação e distribuição de gases medicinais deverá receber uma formação adequada em termos de BPF aplicável a este tipo de produtos. Eles deverão estar cientes dos aspectos essencialmente importantes e dos potenciais riscos para os pacientes desses produtos.

6. O pessoal subcontratado que possa influenciar a qualidade dos gases medicinais (como o pessoal encarregado da manutenção de cilindros ou válvulas) deverá ser adequadamente treinado.

## **INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

### **Instalações**

7. Cilindros e recipientes criogênicos móveis deverão ser verificados, preparados, preenchidos e armazenados em uma área separada de gases não-medicinais, e não poderá haver troca de cilindros/recipientes criogênicos móveis entre essas áreas. No entanto, pode-se aceitar a verificação, preparação, enchimento e armazenamento de outros gases nas mesmas áreas, desde que atendam às especificações dos gases medicinais e que as operações de fabricação sejam realizadas de acordo com as normas BPF.
8. As instalações deverão oferecer espaço suficiente para as operações de fabricação, teste e armazenamento, a fim de evitar o risco de confusão. As instalações deverão ser designadas para fornecer:
  - a) separação nas áreas demarcadas para diferentes gases;
  - b) identificação clara e segregação de cilindros/recipientes criogênicos móveis em vários estágios de processamento (por exemplo, “verificação de espera”, “aguardando enchimento”, “quarentena”, “certificado”, “rejeitado”, “entregas preparadas”).

O método usado para atingir esses vários níveis de segregação dependerá da natureza, extensão e complexidade da operação geral. Áreas de piso demarcado, divisórias, barreiras, placas, etiquetas ou outros meios apropriados poderão ser usados.

9. Cilindros recipientes criogênicos locais vazios após triagem ou manutenção, e cilindros recipientes criogênicos locais cheios devem ser armazenados sob cobertura e protegidos contra condições climáticas adversas. Cilindros cheios/recipientes criogênicos móveis devem ser armazenados de maneira a garantir que eles sejam entregues em estado limpo, compatível com o ambiente em que serão utilizados.
10. Devem ser previstas condições de armazenamento específicas, conforme exigido pela Autorização de Comercialização (por exemplo, para misturas gasosas em que ocorrer a separação de fases no congelamento).

### **Equipamentos**

11. O equipamento deverá ser projetado para garantir que o gás correto seja colocado no recipiente correto. Habitualmente, não deverá haver conexões

cruzadas entre os gasodutos que transportam diferentes gases. Se forem necessárias conexões cruzadas (por exemplo, equipamento de enchimento de misturas), a qualificação deverá garantir que não haja riscos de contaminação cruzada entre os diferentes gases. Além disso, os coletores deverão ser equipados com conexões específicas. Essas conexões poderão estar sujeitas a padrões internacionais ou nacionais. O uso de conexões que atendam diferentes padrões no mesmo local de enchimento deverá ser cuidadosamente controlado, bem como o uso de adaptadores necessários em algumas situações para contornar os sistemas específicos de conexão de enchimento.

12. Tanques e carros-tanque deverão ser dedicados a uma qualidade única e definida de gás. No entanto, os gases medicinais poderão ser armazenados ou transportados nos mesmos tanques, outros recipientes utilizados para armazenagem intermediária, ou carros-tanque, como o mesmo gás não medicinal, desde que a qualidade destes últimos seja minimamente igual à qualidade do gás medicinal e que as normas relativas às BPF sejam mantidas. Nesses casos, a gestão de risco à qualidade deverá ser realizada e documentada.
13. Um sistema comum que forneça gás a coletores de gases medicinais e não medicinais só é aceitável se houver um método validado para impedir o refluxo da linha de gás não medicinal para a linha de gás medicinal.
14. Os coletores de enchimento deverão ser dedicados a um único gás medicinal ou a uma determinada mistura de gases medicinais. Em casos excepcionais, o enchimento de gases utilizados para outros fins médicos em coletores dedicados a gases medicinais pode ser aceitável, se justificado e realizado de maneira controlada. Nestes casos, a qualidade do gás não medicinal deve ser minimamente igual à qualidade requerida do gás medicinal, sendo que as normas de BPF devem ser mantidas. O enchimento deve então ser realizado por campanhas.
15. As operações de reparo e manutenção (incluindo limpeza e purga) do equipamento, não deverão afetar adversamente a qualidade dos gases medicinais. Em particular, os procedimentos deverão descrever as medidas a serem tomadas após as operações de reparo e manutenção envolvendo violações da integridade do sistema. Especificamente, deverá ser demonstrado que o equipamento não sofreu qualquer contaminação que possa afetar adversamente a qualidade do produto final antes de liberá-lo para uso. Os registros deverão ser mantidos.
16. Um procedimento deverá descrever as medidas a serem tomadas quando um carro-tanque estiver novamente operante com o gás medicinal (após o transporte de gás não medicinal nas condições mencionadas na seção 12, ou após uma operação de manutenção). Isso deverá incluir testes analíticos.

## **DOCUMENTAÇÃO**



17. Os dados incluídos nos registros de cada lote de cilindros/recipientes criogênicos móveis deverão assegurar que cada cilindro preenchido seja rastreável a aspectos significativos das operações de enchimento relevantes. Conforme apropriado, os seguintes itens deverão ser inseridos:
- a) nome do produto;
  - b) número do lote;
  - c) data e hora das operações de enchimento;
  - d) identificação da(s) pessoa(s) que realiza(aram) cada etapa significativa (por exemplo, depuração de linha, recepção, preparação antes de encher, enchimento etc.);
  - e) lote(es) de referência(s) para o(s) gás(es) utilizado(s) para a operação de enchimento, conforme referido na seção 22, incluindo o estado;
  - f) equipamento usado (por exemplo, coletor de enchimento);
  - g) quantidade de cilindros/recipientes criogênicos móveis antes do enchimento, incluindo referências de identificação individual e capacidade(s) de água;
  - h) operações de pré-enchimento realizadas (vide seção 30);
  - i) parâmetros-chave que são necessários para garantir o enchimento correto em condições padrão;
  - j) resultados de verificações apropriadas para garantir o enchimento dos recipientes;
  - k) uma amostra do rótulo do lote;
  - l) especificação do produto acabado e resultados de testes de controle de qualidade
  - m) incluindo referência ao estado de calibração do equipamento de teste);
  - n) quantidade de cilindros rejeitados/recipientes criogênicos móveis, com referências individuais de identificação e motivos de rejeição;
  - o) detalhes de quaisquer problemas ou eventos incomuns, e autorização assinada para qualquer desvio das instruções de enchimento; e
  - p) declaração de certificação pela Pessoa Autorizada, data e assinatura.
18. Os registros deverão ser mantidos para cada lote de gás destinado a ser entregue em tanques hospitalares. Esses registros deverão, conforme apropriado, incluir as seguintes informações (os itens a serem registrados poderão variar, dependendo da legislação local):
- a) nome do produto;
  - b) número do lote;
  - c) referência de identificação do tanque (carro-tanque) em que o lote é certificado;
  - d) data e hora da operação de enchimento;
  - e) identificação da(s) pessoa(s) que realizou(aram) o enchimento do tanque (carro-tanque);
  - f) referência ao tanque de abastecimento (carro-tanque), referência ao gás de origem, conforme aplicável;
  - g) detalhes pertinentes sobre a operação de enchimento;
  - h) especificação do produto acabado e resultados dos testes de controle de qualidade (incluindo referência ao status de calibração do equipamento de teste);

- i) detalhes de quaisquer problemas ou eventos incomuns, e autorização assinada para qualquer desvio das instruções de enchimento; e
- j) declaração de certificação pela Pessoa Autorizada, data e assinatura.

## **PRODUÇÃO**

### **Transferências e fornecimento de gás criogênico e liquefeito**

- 19. As transferências de gases liquefeitos ou criogênicos do armazenamento primário, incluindo os controles antes das transferências, deverão estar de acordo com os procedimentos validados e projetados para evitar qualquer contaminação. As linhas de transferência deverão ser equipadas com válvulas de retenção ou outras alternativas adequadas. Conexões flexíveis e mangueiras de acoplamento e conectores deverão ser lavados com o gás relevante antes do uso.
- 20. As mangueiras de transferência usadas para encher tanques e carros-tanque deverão ser equipadas com conexões dedicadas por produto. O uso de adaptadores permitindo a conexão de tanques e carros-tanque não dedicados aos mesmos gases deve ser adequadamente controlado.
- 21. Fornecimento de gás pode ser realizado em tanques contendo a mesma qualidade de gás, desde que uma amostra seja testada para garantir que a qualidade do gás fornecido seja aceitável. Esta amostra pode ser retirada do gás a ser entregue ou do tanque de recebimento após a entrega.

*Nota: Vide as disposições específicas na seção 42 para o enchimento de tanques retidos pelos clientes nas instalações do cliente.*

### **Envase e rotulagem de cilindros e recipientes criogênicos móveis**

- 22. Antes do envase de cilindros e recipientes criogênicos móveis, um(ns) lote(s) de gás(es) deverá(ão) ser determinado, controlado de acordo com as especificações e aprovado para envase.
- 23. No caso de processos contínuos como os mencionados no "Princípio", deve haver controles adequados em processo para assegurar que o gás esteja em conformidade com as especificações.
- 24. Os cilindros, recipientes criogênicos móveis e válvulas deverão estar em conformidade com as especificações técnicas adequadas e quaisquer requisitos relevantes do registro sanitário, devendo ser dedicados a um único gás medicinal ou a uma dada mistura de gases medicinais. Os cilindros deverão ser codificados por cores de acordo com os padrões relevantes. Eles deverão ser preferencialmente equipados com válvulas de retenção de pressão mínima, com mecanismo de não retorno para obter proteção adequada contra a contaminação.

25. Cilindros, recipientes criogênicos móveis e válvulas deverão ser verificadas antes da primeira utilização na produção e mantidos adequadamente. Nos casos em que os dispositivos médicos passaram por um procedimento de avaliação de conformidade\*\*, a manutenção deverá abordar as instruções do fabricante do dispositivo médico.

*\*\* Na UE/EEA esses dispositivos são marcados como CE*

26. As verificações e operações de manutenção não deverão afetar a qualidade e a segurança do medicamento. A água usada para o teste de pressão hidrostática realizado nos cilindros deverá ser pelo menos potável.

27. Como parte das verificações e operações de manutenção, os cilindros deverão ser submetidos a uma inspeção visual interna antes de instalar a válvula, para garantir que não estejam contaminados com água ou outros contaminantes. Isso deverá ser feito:

- quando forem novos e inicialmente colocados em serviço de gás medicinal;
- após qualquer teste estatístico de pressão hidrostática ou teste equivalente em que a válvula é removida;
- sempre que a válvula é substituída.

Após o encaixe, a válvula deverá ser mantida fechada para evitar que qualquer contaminação entre no cilindro. Se houver alguma dúvida sobre a condição interna do cilindro, a válvula deverá ser removida e o cilindro deverá ser inspecionado internamente para garantir que não tenha sido contaminado.

28. As operações de manutenção e reparação de cilindros, reservatórios criogênicos móveis e válvulas são de responsabilidade do fabricante do medicamento. Se subcontratadas, só devem ser executadas por subcontratados aprovados, e devem ser estabelecidos contratos, incluindo acordos técnicos. Os subcontratados devem ser auditados para garantir que os padrões apropriados sejam mantidos.

29. Deverá haver um sistema para garantir a rastreabilidade de cilindros, recipientes criogênicos móveis e válvulas.

30. As verificações a serem realizadas antes do envase deverão incluir:

- a) no caso de cilindros, uma verificação, realizada de acordo com o procedimento definido, para garantir que haja uma pressão residual positiva em cada cilindro;

- se o cilindro estiver equipado com uma válvula de retenção de pressão mínima, quando não houver sinal indicando que há uma pressão residual positiva, o funcionamento correto da válvula deverá ser verificado e, se a válvula não estiver funcionando adequadamente, o cilindro deverá estar enviado para manutenção,
- se o cilindro não estiver equipado com uma válvula de retenção de pressão mínima, quando não houver pressão residual positiva, o cilindro deverá ser separado para medidas adicionais, para garantir que não esteja contaminado com água ou outros contaminantes; medidas adicionais podem consistir em inspeção visual interna seguida de limpeza usando um método validado;

- b) uma verificação para garantir que todos os rótulos de lotes anteriores tenham sido removidos;
- c) uma verificação de que quaisquer rótulos danificados tenham sido removidos e substituídos;
- d) uma inspeção visual externa em cada cilindro, recipiente criogênico móvel e válvula para amassados, queimaduras de arco, detritos, outros danos e contaminação com óleo ou graxa; uma limpeza deverá ser feita se necessário;
- e) uma verificação em cada conexão de saída de cilindro ou recipiente móvel para determinar que seja o tipo apropriado para o gás específico envolvido;
- f) uma verificação da data do próximo teste a ser realizado na válvula (no caso de válvulas que precisam ser testadas periodicamente);
- g) uma verificação dos cilindros ou recipientes criogênicos móveis para assegurar que quaisquer testes exigidos por regulamentações nacionais ou internacionais (por exemplo, teste de pressão hidrostática ou equivalente para cilindros) tenham sido realizados e ainda sejam válidos; e
- h) uma verificação para determinar se cada recipiente é codificado por cores, conforme especificado na no registro sanitário (codificação por cores das normas nacionais/internacionais pertinentes).

31. Um lote deverá ser definido para operações de enchimento.

32. Os cilindros devolvidos para reabastecimento deverão ser preparados com cuidado, a fim de se minimizar os riscos de contaminação, de acordo com os procedimentos definidos na Autorização de Introdução ao Mercado. Estes procedimentos, que deverão incluir operações de evacuação e/ou purga, deverão ser validados.

*Nota: Para gases comprimidos, uma impureza teórica máxima de 500 ppm v/v deverá ser obtida para uma pressão de enchimento de 200 bar a 15°C (e equivalente para outras pressões de enchimento).*

33. Os recipientes criogênicos móveis que tiverem voltado para serem reabastecimento devem ser preparados com cuidado, a fim de se minimizar os riscos de contaminação, de acordo com os procedimentos definidos no registro sanitário. Em particular, os recipientes móveis sem pressão residual deverão ser preparados por meio de um método validado.

34. Deverá haver verificações adequadas para assegurar que cada cilindro/recipiente criogênico móvel tenha sido devidamente preenchido.

35. Cada cilindro cheio deverá ser testado quanto a vazamentos, usando um método apropriado, antes de instalar selo ou dispositivo de segurança (vide seção 36). O método analítico não deverá introduzir nenhum contaminante na

saída da válvula e, se aplicável, deverá ser executado após a coleta de qualquer amostra de qualidade.

36. Após o envase, as válvulas dos cilindros deverão estar equipadas com tampas para proteger as saídas de contaminação. Cilindros e recipientes criogênicos móveis deverão ser equipados com selos ou dispositivos invioláveis.
37. Cada cilindro ou recipiente criogênico móvel deverá ser rotulado. O número do lote e a data de validade poderão estar em um rótulo separado.
38. No caso de gases medicinais produzidos pela mistura de dois ou mais gases diferentes (em linha antes do envase ou diretamente nos cilindros); o processo de mistura deve ser validado para garantir que os gases sejam devidamente misturados em cada cilindro e que a mistura seja homogênea.

## **CONTROLE DE QUALIDADE**

39. Cada lote de gás medicinal (cilindros, recipientes criogênicos móveis, tanques hospitalares) deverá ser testado em conformidade com os requisitos do registro e certificados.
40. A menos que sejam exigidas disposições específicas no registro, o plano de amostragem e a análise realizada devem atender no caso de cilindros aos seguintes requisitos:
  - a) No caso de um único gás medicinal a ser envasado por um coletor de múltiplos cilindros, o gás de, pelo menos, um cilindro de cada ciclo de envase deverá ser testado quanto à identidade e teor, sempre que os cilindros forem trocados no coletor.
  - b) No caso de um único gás medicinal colocado em cilindros, um de cada vez, o gás de, pelo menos, um cilindro de cada ciclo de envase contínuo deve ser testado quanto à identidade e teor. Um exemplo do ciclo de envase contínuo é a produção de um turno, usando o mesmo pessoal, equipamento e lote de gás a ser usado para envase.
  - c) No caso de um gás medicinal produzido pela mistura de dois ou mais gases em um cilindro do mesmo coletor, o gás de cada cilindro deverá ser testado para teor e identidade de cada gás componente. Para os excipientes, se houver, o teste de identidade poderá ser realizado em um cilindro por ciclo de enchimento do coletor (ou por ciclo de envase contínuo, no caso de cilindros envasados, um de cada vez). Menos cilindros podem ser testados no caso de um sistema de envasamento automatizado e validado.
  - d) Os gases pré-misturados deverão seguir os mesmos princípios que os gases únicos, quando se realiza um teste contínuo em linha da mistura a ser envasada.

Os gases pré-misturados deverão seguir o mesmo princípio que os gases medicinais produzidos pela mistura de gases nos cilindros, quando não há nenhum teste contínuo na linha da mistura a ser envasada.

O teste do teor de água deverá ser realizado, a menos que seja justificado.

Outros procedimentos de amostragem e testes que forneçam pelo menos um nível equivalente de garantia de qualidade poderão ser justificados.

41. A menos que sejam exigidas disposições diferentes no registro sanitário, os ensaios finais em recipientes criogênicos móveis deverão incluir um teste para teor e identidade em cada recipiente. Os testes por lotes só poderão ser realizados se tiver sido demonstrado que os atributos cruciais do gás remanescente em cada recipiente antes do reabastecimento foram mantidos.
42. Os recipientes criogênicos retidos pelos clientes (tanques hospitalares ou recipientes criogênicos em domicílios), recarregados a partir de carros-tanque dedicados, não precisam ser amostradas após o enchimento, desde que um certificado de análise do conteúdo do carro-tanque acompanhe a entrega. No entanto, deverá ser demonstrado que a especificação do gás nos recipientes é mantida ao longo dos reabastecimentos sucessivos.
43. As amostras de referência e retenção não são necessárias, a menos que especificado de outra forma.
44. Não são necessários estudos de estabilidade em andamento, caso os estudos de estabilidade iniciais tenham sido substituídos por dados bibliográficos.

## **TRANSPORTE DE GASES EMBALADOS**

45. Cilindros de gás enchidos e recipientes criogênicos domésticos deverão ser protegidos durante o transporte para que, em particular, sejam entregues aos clientes em um estado limpo e compatível com o ambiente em que serão utilizados.

## **GLOSSÁRIO**

A definição dos termos relativos à fabricação de gases medicinais, que não constam do glossário do atual Guia PIC/S para as BPF, mas que são utilizados no presente anexo, é apresentada a seguir.

### **Gás de substância ativa**

Qualquer gás destinado a ser uma substância ativa para um medicamento.

### **Separação de ar**

Separação do ar atmosférico em seus gases constituintes, por meio da destilação fracionada em temperaturas criogênicas.

**Gás comprimido**

Gás que, quando embalado sob pressão, é totalmente gasoso em todas as temperaturas acima de  $-50^{\circ}\text{C}$ .

**Recipiente**

Um recipiente é um recipiente criogênico (tanque, carro-tanque ou outro tipo de recipiente criogênico móvel), um cilindro, um feixe de cilindros ou qualquer outra embalagem que esteja em contato direto com o gás.

**Gás criogênico**

Gás que se liquefaz em 1,013 bar a temperaturas abaixo de  $-150^{\circ}\text{C}$ .

**Cilindro**

Recipiente normalmente cilíndrico adequado para gás comprimido, liquefeito ou dissolvido, equipado com um dispositivo para regular o fluxo espontâneo de gás à pressão atmosférica e à temperatura ambiente.

**Feixe cilíndrico**

Conjunto de cilindros, que são presos juntos interligados por um coletor, transportados e usados como uma unidade.

**Evacuar**

Remover o gás residual de um recipiente/sistema a uma pressão menor que 1,013 bar por meio de um sistema a vácuo.

**Gás**

Qualquer substância que seja completamente gasosa a 1,013 bar e acima de  $20^{\circ}\text{C}$  ou que tenha uma pressão de vapor superior a 3 bar a mais de  $50^{\circ}\text{C}$ .

**Recipiente criogênico doméstico**

Recipiente criogênico móvel projetado para conter oxigênio líquido e dispensar oxigênio gasoso na casa do paciente.

**Teste de pressão hidrostática**

Teste realizado conforme exigido pelas regulamentações nacionais ou internacionais, a fim de garantir que os recipientes sob pressão sejam capazes de suportar as pressões, até a pressão de projeto do recipiente.

**Gás liquefeito**

Gás que, quando embalado para transporte, é parcialmente líquido (ou sólido) a uma temperatura acima de  $-50^{\circ}\text{C}$ .

**Coletor**

Equipamento ou aparelho concebido para permitir que um ou mais recipientes de gás sejam esvaziados e enchidos ao mesmo tempo.

**Impureza teórica residual máxima**

Impureza gasosa proveniente de um possível refluxo que permanece após o pré-tratamento dos cilindros antes do envase. O cálculo da impureza teórica residual máxima é relevante somente para gases comprimidos e supõe que estes gases atuam como gases perfeitos.

**Gás medicinal**

Qualquer gás ou mistura de gases classificados como medicamento.

**Válvula de retenção de pressão mínima**

Válvula cilíndrica, que mantém uma pressão positiva acima da pressão atmosférica em um cilindro de gás após o uso, a fim de evitar a contaminação interna do cilindro.

**Recipiente criogênico móvel**

Recipiente móvel com isolamento térmico projetado para manter o conteúdo em estado líquido. No anexo, este termo não inclui os carros-tanque.

**Válvula de retenção**

Válvula que permite o fluxo em apenas uma direção.

**Purga**

Para remover o gás residual de um recipiente/sistema, primeiro pressurizando e em seguida ventilando o gás usado para purgar a 1,013 bar.

**Tanque**

Recipiente estático com isolamento térmico projetado para o armazenamento de gás liquefeito ou criogênico. Eles também são chamados de “recipientes criogênicos fixos”.

**Carro-tanque**

No contexto do anexo, trata-se de um contentor termicamente isolado, fixado num veículo para o transporte de gás liquefeito ou criogênico.

**Válvula**

Dispositivo para abrir e fechar recipientes.

**Respiradouro**

Para remover o gás residual de um recipiente/sistema até 1,013 bar, abrindo o recipiente/sistema para a atmosfera.

---



# ANEXO 7 FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FITOTERÁPICOS

## PRINCÍPIO

Devido à sua natureza muitas vezes complexa e variável, o controle de matérias-primas, armazenamento e processamento assume particular importância na fabricação de medicamentos fitoterápicos.

As “matérias-primas” na fabricação de um produto medicamento fitoterápico<sup>42</sup> pode ser uma planta medicinal, uma droga vegetal<sup>43</sup> ou uma preparação à base de plantas<sup>1</sup>. A droga vegetal deve ser de qualidade adequada e deverão ser fornecidos dados de apoio ao fabricante da preparação de plantas medicinais/medicamento fitoterápico. Garantir a qualidade consistente da droga vegetal pode exigir informações mais detalhadas sobre sua produção agrícola. A seleção de sementes, condições de cultivo e colheita representam aspectos importantes da qualidade da droga vegetal e poderão influenciar a consistência do produto acabado. Recomendações sobre um sistema adequado de garantia de qualidade para boas práticas agrícolas e de colheita, são fornecidas em guias nacionais ou internacionais sobre as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita para materiais de origem vegetal<sup>44</sup>.

O presente anexo aplica-se a todos os materiais de partida: plantas medicinais, droga vegetal ou preparações à base de plantas.

### Quadro ilustrando a aplicação das boas práticas à fabricação de fitoterápicos <sup>45</sup>

Atividade	Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (GACP) #	Parte II do Guia BPF †	Parte I do Guia BPF †
Cultivo, coleta e colheita de plantas, algas, fungos e líquens e coleta de exsudatos.			
Corte e secagem de plantas, algas, fungos, líquens e exsudatos*			
Expressão de plantas e destilação**			

<sup>42</sup> Em todo o anexo, e salvo indicação em contrário, o termo “medicamento/preparação à base de plantas” inclui “medicamento/preparação tradicional à base de plantas”.

<sup>43</sup> Os termos substância herbácea e preparação à base de plantas são considerados equivalentes aos termos medicamento fitoterápico e preparação à base de plantas medicinais, respectivamente.

<sup>44</sup> Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Organização Mundial da Saúde (OMS) ou equivalente.

<sup>45</sup> Esta tabela expande em detalhes a seção de ervas da Tabela 1 na Parte II do Guia GMP.

# EMA, OMS ou equivalente

Cominuição, processamento de exsudados, extração de plantas, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias à base de plantas.			
Processamento adicional em uma forma farmacêutica, incluindo a embalagem como medicamento.			

### Notas explicativas

† A classificação de BPF do material à base de plantas depende do uso que é feito pelo detentor da autorização de fabricação. O material pode ser classificado como substância ativa, intermediária ou produto acabado. É responsabilidade do fabricante do medicamento garantir que é aplicada a classificação apropriada de BPF.

\* Os fabricantes deverão assegurar que estas etapas sejam executadas de acordo com o registro. Para aquelas etapas iniciais que ocorrem no campo, como justificado no registro, as normas nacionais ou internacionais de Boas Práticas Agrícolas e de Coleta para materiais de origem herbácea (GACP) # são aplicáveis. As BPF são aplicáveis a etapas adicionais de corte e secagem.

\*\* Com relação à expressão de plantas e destilação, se for necessário que essas atividades sejam parte integrante da colheita para se manter a qualidade do produto dentro das especificações aprovadas, é aceitável que elas sejam realizadas em campo, desde que o cultivo esteja em conformidade com os padrões nacionais ou internacionais do GACP#. Estas circunstâncias deverão ser consideradas excepcionais e justificadas na documentação pertinente de registro. Para atividades realizadas no campo, a documentação, o controle e a validação apropriados de acordo com os princípios das BPF deverão ser assegurados. As autoridades reguladoras poderão realizar inspeções de BPF dessas atividades, a fim de avaliar a conformidade.

## INSTALAÇÕES

### Áreas de Armazenamento

1. As substâncias à base de plantas (drogas vegetais) devem ser armazenadas em áreas à parte. A área de armazenamento deverá ser equipada de forma a proteger contra a entrada de insetos ou outros animais, especialmente roedores. Deverão ser tomadas medidas eficazes para impedir a propagação de quaisquer desses animais e micro-organismos trazidos com a substância bruta, para evitar a fermentação ou crescimento de bolor, e para evitar a contaminação cruzada. Diferentes áreas fechadas deverão ser usadas para colocar drogas vegetais em quarentena e drogas vegetais aprovadas.

2. A área de armazenamento deverá ser bem arejada e os contentores deverão estar localizados de forma a permitir a livre circulação de ar.
3. Deverá ser dada uma atenção especial à limpeza e boa manutenção das áreas de armazenamento, especialmente quando a poeira é gerada.
4. O armazenamento de drogas vegetais e preparações à base de plantas pode requerer condições especiais de umidade, temperatura ou proteção à luz; estas condições deverão ser fornecidas e monitoradas.

### **Área de Produção**

5. Deverão ser previstas disposições específicas durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e tratamento de drogas vegetais e preparações à base de plantas sempre que for gerado pó, para facilitar a limpeza e evitar a contaminação cruzada, como por exemplo a extração de pó, instalações dedicadas etc.

### **Equipamentos**

6. Os equipamentos, materiais filtrantes etc. utilizados no processo de fabricação deverão ser compatíveis com o solvente de extração, a fim de evitar qualquer liberação ou absorção indesejável de substância que possa afetar o produto.

## **DOCUMENTAÇÃO**

### **Especificações dos materiais de partida**

7. Os fabricantes de produtos fitoterápicos devem garantir que utilizam apenas matérias-primas à base de plantas (drogas vegetais) fabricados em conformidade com as BPF e o dossiê de registro do produto. Deve ser disponibilizada documentação exaustiva sobre as auditorias dos fornecedores de drogas vegetais por ou em nome do fabricante de medicamentos fitoterápicos. As trilhas de auditoria para a substância ativa são fundamentais para a qualidade das matérias-primas. O fabricante deverá verificar, quando apropriado, se os fornecedores da droga vegetal estão em conformidade com as Boas Práticas Agrícolas e de Coleta<sup>46</sup> e – caso contrário – aplicar controles apropriados de acordo com a Gestão de Riscos à Qualidade (QRM ou GRQ).
8. Para cumprir os requisitos de especificação descritos nos requisitos básicos do Guia (Capítulo 4), a documentação relativa a substâncias/preparações à base de plantas deverá incluir:
  - o binomial nome científico da planta (gênero, espécie, subespécie/variedade e autor (por exemplo, Linnaeus); outras informações relevantes, como o nome da cultivar e o quimiotipo, também deverão ser fornecidas, conforme apropriado;

---

<sup>46</sup> EMA, OMS ou equivalente

- detalhes da fonte da planta (país ou região de origem e, quando aplicável, cultivo, época da colheita, procedimentos de coleta, possíveis pesticidas utilizados, possível contaminação radioativa etc.);
- qual(is) parte(s) da planta é/são usada(s);
- quando uma planta seca for usada, o sistema de secagem deverá ser especificado;
- uma descrição da droga vegetal e seu exame macro e microscópico;
- testes de identificação adequados incluindo, quando apropriado, testes de identificação para constituintes com atividade terapêutica conhecida, ou marcadores. Testes distintivos específicos são exigidos quando uma droga vegetal é passível de ser adulterada/substituída. Um exemplar autêntico de referência deverá ser disponibilizado para fins de identificação;
- o teor de água para droga vegetal, determinado de acordo com a Farmacopeia relevante;
- o teor dos constituintes da atividade terapêutica conhecida ou, quando apropriado, dos marcadores; Os métodos adequados para determinar a eventual contaminação e limites de pesticidas aceitos de acordo com os métodos pertinentes da Farmacopeia ou, na ausência destes, com um método validado adequado, salvo justificativa em contrário;
- testes para determinar a contaminação fúngica e/ou microbiana, incluindo aflatoxinas, outras micotoxinas, infestações de pragas e limites aceitos, conforme apropriado;
- testes para metais tóxicos e para possíveis contaminantes e adulterantes, conforme apropriado;
- testes para materiais estranhos, conforme apropriado;
- qualquer outro teste adicional de acordo com a monografia geral pertinente da Farmacopeia sobre substâncias à base de ervas ou com a monografia específica da substância à base de ervas, conforme apropriado.

Qualquer tratamento usado para reduzir a contaminação fúngica/microbiana ou outra infestação deverá ser documentado. Especificações e procedimentos deverão ser disponibilizados e incluir detalhes do processo, testes e limites de resíduos.

### **Instruções de processamento**

9. As instruções de processamento deverão descrever as diferentes operações realizadas droga vegetal, tais como limpeza, secagem, trituração e peneiração, e incluir tempo e temperaturas de secagem, e métodos usados para controlar tamanho de corte ou tamanho de partícula.
10. Em particular, deverá haver instruções escritas e registros, que assegurem que cada recipiente droga vegetal seja cuidadosamente examinado para detectar qualquer adulteração/substituição ou presença de corpos estranhos, como

pedaços de metal ou vidro, partes de animais ou excrementos, pedras, areia etc. ou decomposição e sinais de decaimento.

11. As instruções de processamento também deverão descrever o peneiramento de segurança ou outros métodos de remoção de materiais estranhos e procedimentos apropriados para limpeza/seleção de material vegetal antes do armazenamento da droga vegetal aprovada ou antes do início da fabricação.
12. Para a produção de uma preparação à base de plantas, as instruções deverão incluir detalhes do solvente, tempo e temperaturas de extração, detalhes de quaisquer estágios de concentração e métodos usados.

## **CONTROLE DE QUALIDADE**

### **Amostragem**

13. Devido ao fato de que as plantas medicinais/ drogas vegetais são de natureza heterogênea, sua amostragem deverá ser realizada com cuidado especial por pessoal capacitado. Cada lote deverá ser identificado por sua própria documentação.
  14. É necessária uma amostra de referência do material vegetal, especialmente nos casos em que a droga vegetal não é descrita na Farmacopeia pertinente. Amostras de material vegetal não moído são necessárias, se forem utilizados pós.
  15. O pessoal de Controle de Qualidade deverá possuir especialização e experiência específicas em drogas vegetais, preparações à base de plantas e/ou medicamentos fitoterápicos para poder realizar testes de identificação e reconhecer adulteração, a presença de crescimento fúngico, infestações, não uniformidade em uma produção de material bruto etc.
  16. A identidade e a qualidade das drogas vegetais, preparações à base de plantas e medicamentos fitoterápicos devem ser determinadas em conformidade com as orientações nacionais ou internacionais em vigor sobre a qualidade e as especificações dos medicamentos fitoterápicos e dos medicamentos tradicionais fitoterápicos e, se for caso disso, às monografias de farmacopeias específicas.
-

## ANEXO 8

# AMOSTRAGEM DE MATÉRIAS-PRIMAS E MATERIAIS DE EMBALAGEM

## PRINCÍPIO

A amostragem é uma operação importante na qual apenas uma pequena fração de um lote é obtida. As conclusões válidas, no seu conjunto, não poderão basear-se em ensaios realizados em amostras não representativas. A amostragem correta é, portanto, uma parte essencial de um sistema de garantia de qualidade.

Nota: A amostragem é tratada no Capítulo 6 do Guia para BPF, itens 6.11 a 6.14. Estas diretrizes suplementares fornecem orientações adicionais sobre a amostragem de matérias-primas e de materiais de embalagem.

## PESSOAL

1. O pessoal que coleta amostras deverá receber treinamento regular inicial e contínuo nas disciplinas relevantes para a correta amostragem. Este treinamento deverá incluir:
  - planos de amostragem.
  - procedimentos de amostragem escritos,
  - as técnicas e equipamentos para amostragem,
  - os riscos de contaminação cruzada,
  - as precauções necessárias em relação a substâncias instáveis e/ou estéreis,
  - a importância de considerar a aparência visual de materiais, recipientes e rótulos,
  - a importância de registrar quaisquer circunstâncias inesperadas ou incomuns.

## MATÉRIAS-PRIMAS

2. A identidade de um lote completo de matérias-primas normalmente só poderá ser assegurada se amostras individuais forem coletadas de todos os recipientes e um teste de identidade for realizado em cada amostra. É permitido amostrar apenas uma parte dos recipientes onde um procedimento validado foi estabelecido para garantir que nenhum recipiente único de matérias-primas seja identificado incorretamente em sua identificação.
3. Esta validação deverá levar em consideração, pelo menos, os seguintes aspectos:

- natureza e status do fabricante e do fornecedor e sua compreensão dos requisitos de BPF da Indústria Farmacêutica;
- o sistema de garantia de qualidade do fabricante das matérias-primas;
- as condições de fabricação sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas;
- a natureza das matérias-primas e os medicamentos em que serão utilizadas.

Sob tais acordos, é possível que um procedimento validado isentado o teste de identidade de cada recipiente recebido das matérias-primas possa ser aceito para:

- matérias-primas provenientes de um único fabricante ou planta;
- matérias-primas provenientes diretamente do fabricante ou em recipiente selado do fabricante, sempre que houver um histórico de confiabilidade e auditorias regulares do sistema de Garantia de Qualidade do fabricante, forem conduzidas pelo comprador (o fabricante dos medicamentos ou um organismo oficialmente acreditado).

É improvável que um procedimento possa ser satisfatoriamente validado para:

- matérias-primas fornecidas por intermediários, como distribuidores, onde a fonte de fabricação é desconhecida ou não auditada;
- matérias-primas para uso em produtos parenterais.

4. A qualidade de um lote de matérias-primas pode ser avaliada pela coleta e teste uma amostra representativa. As amostras colhidas para testes de identidade poderão ser usadas para esse propósito. O número de amostras colhidas para a preparação de uma amostra representativa deverá ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem. O número de amostras individuais que poderão ser misturadas para formar uma amostra composta também deverá ser definido, levando em consideração a natureza do material, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da amostra composta.

## **MATERIAL DE EMBALAGEM**

5. O plano de amostragem para materiais de embalagem deverá levar em consideração pelo menos os seguintes itens: a quantidade recebida, a qualidade requerida, a natureza do material (por exemplo, materiais de embalagem primária e/ou materiais de embalagem impressos), os métodos de produção e o conhecimento do sistema de garantia da qualidade do fabricante de materiais de embalagem com base em auditorias. O número de amostras coletadas deverá ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem.
-

## **ANEXO 9**

# **FABRICAÇÃO DE LÍQUIDOS, CREMES E POMADAS**

## **PRINCÍPIO**

Líquidos, cremes e pomadas podem ser particularmente suscetíveis a contaminações microbianas e outras durante a fabricação. Portanto, medidas especiais deverão ser tomadas para se evitar qualquer contaminação.

Nota: A fabricação de líquidos, cremes e pomadas deverá ser feita de acordo com as BPF descritas no Guia PIC de BPF e com as demais diretrizes complementares, quando aplicáveis. As presentes diretrizes apenas enfatizam pontos específicos dessa fabricação.

## **INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

1. Recomenda-se o uso de sistemas fechados de processamento e transferência para proteger o produto contra contaminação. As áreas de produção onde os produtos ou recipientes limpos abertos estão expostos deverão normalmente ser efetivamente ventiladas com ar filtrado.
2. Os tanques, recipientes, tubulações e bombas deverão ser projetados e instalados de modo que possam ser facilmente limpos e, se necessário, higienizados. Em particular, o projeto do equipamento deverá incluir um mínimo de trechos mortos ou locais onde os resíduos poderão se acumular e promover a proliferação microbiana.
3. O uso de aparelhos de vidro deverá ser evitado sempre que possível. Aço inoxidável de alta qualidade é quase sempre o material mais adequado para peças em contato com produtos.

## **PRODUÇÃO**

4. A qualidade química e microbiológica da água utilizada na produção deverá ser especificada e monitorada. Deve-se tomar alguns cuidados na manutenção do sistema de água, a fim de evitar o risco da proliferação microbiana. Após qualquer sanitização química dos sistemas de água, um procedimento validado de lavagem deverá ser seguido para assegurar que o agente sanitizante tenha sido efetivamente removido.
5. A qualidade dos materiais recebidos granel em recipientes deverá ser verificada antes de serem transferidos para tanques de armazenamento do granel.



6. Deve-se tomar alguns cuidados ao se transferir materiais por tubulações para garantir que eles sejam entregues no destino correto.
  7. Materiais suscetíveis a soltar fibras ou outros contaminantes, como papelão ou paletes de madeira, não devem entrar nas áreas onde produtos ou recipientes limpos estão expostos.
  8. Deve-se ter cuidado para manter a homogeneidade das misturas, suspensões etc. durante o envase. Processos de mistura e envase devem ser validados. Cuidados especiais devem ser tomados no início de um processo de envase, após as paradas e no final do processo, para assegurar que a homogeneidade seja mantida.
  9. Quando o produto acabado não é imediatamente embalado, o período máximo de armazenamento e as condições de armazenamento devem ser especificadas e respeitadas.
-

# **ANEXO 10 FABRICAÇÃO DE AEROSSOL DOSIMETRADO PRESSURIZADO PRESSURIZADA PARA INALAÇÃO**

## **PRINCÍPIO**

A fabricação de produtos aerossóis pressurizados para inalação com válvulas de medição requer algumas disposições especiais decorrentes da natureza particular desta forma farmacêutica. Deve ocorrer sob condições que minimizem a contaminação microbiana e particulada. A garantia da qualidade dos componentes da válvula e, no caso das suspensões, da uniformidade é também de particular importância.

Nota: A fabricação de aerossóis dosimetrados deverá ser feita de acordo com as BPF descrito no Guia PIC para BPF e com as demais diretrizes suplementares, quando aplicável. As presentes diretrizes apenas enfatizam pontos específicos dessa fabricação.

## **GERAL**

1. Atualmente, existem dois métodos comuns de fabricação e envase, como segue:
  - a) Sistema de dois estágios (envase pressurizado): O ingrediente ativo é suspenso em propelente de alto ponto de ebulição, a dose é colocada no recipiente, a válvula é cravada e o propelente de baixo ponto de ebulição é injetado através da haste da válvula para formar o produto acabado. A suspensão do ingrediente ativo no propelente é mantida fria para reduzir a perda de evaporação.
  - b) Processo um estágio (envase a frio): O ingrediente ativo é suspenso numa mistura de propelentes e mantido sob alta pressão e/ou a baixa temperatura. A suspensão é então envasada diretamente no recipiente de uma só vez.

## **INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

2. A fabricação e o enchimento deverão ser realizados, tanto quanto possível, em um sistema fechado.
3. Quando produtos ou componentes limpos são expostos, a área deve ser alimentada com ar filtrado, cumprindo com os requisitos de, pelo menos, um ambiente de Grau D, que deve ser acessado através de antecâmaras com controle de pressão.

## PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

4. Válvulas de dosagem para aerossóis são um artigo de engenharia mais complexo que a maioria dos componentes farmacêuticos. Especificações, amostragem e testes deverão ser apropriados para esta situação. A auditoria do sistema de Garantia de Qualidade do fabricante da válvula é de particular importância.
  5. Todos os fluídos (por exemplo, propelentes líquidos ou gasosos) deverão ser filtrados para remover partículas maiores que 0,2 micron. Quando possível um filtração adicional, imediatamente antes do envase, é desejável.
  6. Os recipientes e as válvulas deverão ser limpos por meio de um procedimento validado, apropriado à utilização do produto, para assegurar a ausência de contaminantes, tais como auxiliares à fabricação (por exemplo, lubrificantes) ou contaminantes microbiológicos indevidos. Após a limpeza, as válvulas deverão ser mantidas limpas em recipientes fechados e devem ser tomadas precauções para não que não ocorra nenhuma contaminação durante o manuseio posterior, como, por exemplo, ao se tomar amostras. Os recipientes deverão ser fornecidos para a linha de envase em um estado limpo ou limpos imediatamente antes do envase.
  7. Deverão ser tomadas precauções para garantir a uniformidade das suspensões no ponto de envase durante todo o processo de envase.
  8. Sempre que for utilizado o processo de envase de dois estágios, é necessário garantir que ambos estágios tenham o peso correto para se obter a composição correta. Para este propósito, a verificação de 100% do peso em cada estágio é muitas vezes desejável.
  9. Os controles após o envase devem garantir a ausência de vazamentos indevidos. Qualquer teste de vazamento deverá ser realizado de maneira a evitar a contaminação microbiana ou a umidade residual.
-

## ANEXO 11

# SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

## PRINCÍPIO

Este anexo aplica-se a todas as formas de sistemas computadorizados utilizados como parte de uma atividade regulada pelas BPF. Um sistema computadorizados é um conjunto de *software* e componentes de *hardware* que, juntos, cumprem certas funcionalidades.

Seu uso deve ser validado; a infraestrutura de TI deverá ser qualificada.

Sempre que um sistema computadorizado substitui uma operação manual, não deverá haver diminuição na qualidade do produto, controle de processo ou garantia da qualidade. Não deverá haver um aumento no risco geral do processo.

## GERAL

### 1. *Gestão de riscos*

A gestão de riscos deverá ser aplicada durante todo o ciclo de vida útil do sistema computadorizados, levando em consideração a segurança do paciente, a integridade dos dados e a qualidade do produto. Como parte de um sistema de gestão de riscos, as decisões sobre a extensão da validação e controle de integridade de dados deverão ser baseadas em uma avaliação de riscos justificada e documentada do sistema computadorizado.

### 2. *Pessoal*

Deverá haver uma estreita cooperação entre todo o pessoal relevante, como Proprietário do Processo, Proprietário do Sistema, Pessoas Autorizadas e TI. Todo o pessoal deverá ter qualificações adequadas, nível de acesso e responsabilidades definidas para desempenhar as suas funções atribuídas.

### 3. *Fornecedores e prestadores de serviços*

- 3.1 Quando terceiros (por exemplo fornecedores, prestadores de serviços) são usados, por exemplo, para fornecer, instalar, configurar, integrar, validar, manter (por exemplo, por acesso remoto), modificar ou reter um sistema computadorizados ou serviço relacionado ou para fins de processamento de dados, deverão existir acordos formais entre o fabricante e quaisquer terceiros, e esses acordos deverão incluir declarações claras das responsabilidades do terceiro. Os departamentos de TI deverão ser considerados análogos.

- 3.2 A competência e a confiabilidade de um fornecedor são fatores-chave na seleção de um produto ou provedor de serviços. A necessidade de uma auditoria deverá ser baseada em uma avaliação de risco.
- 3.3 A documentação fornecida com produtos comerciais prontos para uso deverá ser revisada por usuários regulamentados para verificar se os requerimentos do usuário são atendidos.
- 3.4 Sistema de qualidade e informações de auditoria relativas a fornecedores ou desenvolvedores de *software* e sistemas implantados deverão ser disponibilizados aos inspetores mediante solicitação.

## FASE DO PROJETO

### 4. **Validação**

- 4.1 A documentação e os relatórios de validação deverão cobrir as etapas relevantes do ciclo de vida útil. Os fabricantes deverão ter condições de justificar seus padrões, protocolos, critérios de aceitação, procedimentos e registros com base em sua avaliação de risco.
- 4.2 A documentação de validação deverá incluir registros de controle de mudanças (se aplicável) e relatórios de quaisquer desvios observados durante o processo de validação.
- 4.3 Uma lista atualizada de todos os sistemas relevantes e a funcionalidade das BPF (inventário) deverá ser disponibilizada.  
  
Para sistemas críticos, uma descrição atualizada do sistema detalhando os arranjos físicos e lógicos, fluxos de dados e interfaces com outros sistemas ou processos, quaisquer pré-requisitos de *hardware* e *software* e medidas de segurança deverão ser disponibilizados.
- 4.4 As especificações dos requerimentos dos usuários deverão descrever as funções requeridas do sistema computadorizados e basear-se na avaliação de risco documentada e no impacto das BPF. Os requisitos do usuário deverão ser rastreáveis durante todo o ciclo de vida útil.
- 4.5 O usuário regulamentado deverá tomar todas as medidas pertinentes para garantir que o sistema seja desenvolvido de acordo com um sistema de gestão da qualidade adequado. O fornecedor deverá ser avaliado de forma adequada.
- 4.6 Para a validação de sistemas computadorizados personalizados ou sob medida, deverá haver um processo que garanta a avaliação formal e a comunicação de medidas de qualidade e desempenho para todos os estágios do ciclo de vida útil do sistema.
- 4.7 A evidência de métodos de testes apropriados e cenários de teste deverá ser demonstrada. Particularmente, os limites de parâmetros do sistema (processo), limites de dados e tratamento de erros deverão ser considerados. Ferramentas

de teste automatizadas e ambientes de teste deverão ter avaliações documentadas para sua adequação.

- 4.8 Se os dados forem transferidos para outro formato ou sistema de dados, a validação deverá incluir verificações de que os dados não foram alterados em valor e/ou significado durante este processo de migração.

## **FASE OPERACIONAL**

### **5. *Dados***

Os sistemas computadorizados que trocam dados eletronicamente com outros sistemas deverão incluir verificações internas apropriadas para a entrada e o processamento correto e seguro dos dados, a fim de minimizar os riscos.

### **6. *Verificações de precisão***

Para dados críticos inseridos manualmente, deverá haver uma verificação adicional da precisão dos dados. Essa verificação pode ser feita por um segundo operador ou por um meio eletrônico validado. A criticidade e as consequências potenciais de dados errados ou incorretamente inseridos em um sistema deverão ser cobertas pela gestão de riscos.

### **7. *Armazenamento de Dados***

7.1 Os dados deverão ser protegidos por meios físicos e eletrônicos contra danos. Os dados armazenados deverão ser verificados quanto à acessibilidade, legibilidade e precisão. O acesso aos dados deverá ser garantido durante todo o período de retenção.

7.2 Deverão ser feitos *backups* regulares de todos os dados relevantes. A integridade e precisão dos dados de *backup* e a capacidade de restaurar os dados deverão ser verificadas durante a validação e monitoradas periodicamente.

### **8. *Impressões***

8.1 Deve ser possível obter cópias impressas dos dados armazenados eletronicamente.

8.2 Para os registros que suportam a liberação dos lotes, deverá ser possível gerar impressões indicando se algum dos dados foi alterado desde a inserção original.

### **9. *Trilhas de Auditoria***

Deve-se considerar, com base em uma avaliação de risco, a criação no sistema de um registro de todas as alterações e exclusões relevantes às BPF

(uma "trilha de auditoria" gerada pelo sistema). Para alteração ou exclusão de dados relevantes para as BPF, o motivo deverá ser documentado. As trilhas de auditoria precisam ser disponibilizadas convertidas para um formato inteligível e revisadas regularmente.

## **10. Gerenciamento de Mudanças e Configurações**

Quaisquer alterações a um sistema computadorizado, incluindo configurações do sistema, deverão ser feitas apenas de maneira controlada, de acordo com um procedimento definido.

## **11. Avaliação Periódica**

Sistemas computadorizados deverão ser periodicamente avaliados para confirmar que eles permanecem em um estado válido e estão em conformidade com as BPF. Tais avaliações deverão incluir, quando apropriado, a faixa atual de funcionalidade, registros de desvio, incidentes, problemas, histórico de atualização, desempenho, confiabilidade, segurança e relatórios de status de validação.

## **12. Segurança**

12.1 Deverão existir controles físicos e/ou lógicos para restringir o acesso do sistema computadorizados a pessoas autorizadas. Os métodos adequados de impedir a entrada não autorizada no sistema poderão incluir o uso de chaves, cartões de acesso, códigos pessoais com senhas, dados biométricos, acesso restrito a equipamentos de informática e áreas de armazenamento de dados.

12.2 A extensão dos controles de segurança depende da criticidade do sistema computadorizados.

12.3 A criação, alteração e cancelamento de autorizações de acesso deverão ser registradas.

12.4 Sistemas de gestão de dados e de documentos deverão ser projetados para registrar a identidade dos operadores que entram, alteram, confirmam ou excluem dados, incluindo data e hora.

## **13. Gestão de Incidentes**

Todos os incidentes, não apenas falhas do sistema e erros de dados, deverão ser relatados e avaliados. A causa raiz de um incidente crítico deverá ser identificada e formar a base das ações corretivas e preventivas.

## **14. Assinatura Eletrônica**

Registros eletrônicos poderão ser assinados eletronicamente. Espera-se que as assinaturas eletrônicas:

- a. tenham o mesmo impacto que as assinaturas manuscritas dentro dos limites da empresa,
- b. estejam permanentemente ligadas ao seu respectivo registro,
- c. incluam a hora e a data em que foram aplicadas.

#### **15. Liberação de lotes**

Quando um sistema computadorizado for usado para registrar a certificação e a liberação do lote, o sistema deverá permitir que apenas Pessoas Autorizadas certifiquem a liberação dos lotes e deverá identificar e registrar claramente a pessoa que liberou ou certificou os lotes. Isso deverá ser feito por meio de uma assinatura eletrônica.

#### **16. Continuidade comercial**

Para a disponibilidade de sistemas computadorizados que suportam processos cruciais, deverão ser tomadas providências para assegurar a continuidade do suporte para esses processos no caso de uma falha do sistema (por exemplo, um sistema manual ou alternativo). O tempo necessário para se pôr em prática as disposições alternativas deverá basear-se no risco e ser adequado a um determinado sistema e ao processo comercial apoiado. Esses arranjos deverão ser adequadamente documentados e testados.

#### **17. Arquivamento**

Os dados poderão ser arquivados. Esses dados deverão ser verificados quanto à acessibilidade, legibilidade e integridade. Se forem necessárias alterações relevantes no sistema (por exemplo, equipamentos ou programas), a capacidade de recuperar os dados deverá ser assegurada e testada.

## **GLOSSÁRIO**

### **Aplicativo**

*Software* instalado em uma plataforma/*hardware* definida, fornecendo funcionalidade específica.

### **Sistema computadorizado personalizado/sob medida**

Um sistema computadorizados projetado individualmente para se adequar a um processo de negócios específico.

### **Software comercial de prateleira**

*Software* comercialmente disponível, cuja adequação para uso é demonstrada por um amplo espectro de usuários.

### **Infraestrutura de TI**

O *hardware* e o *software*, como *software* de rede e sistemas operacionais, que tornam possível o aplicativo funcionar.



**Ciclo da vida útil**

Todas as fases da vida útil do sistema, desde os requisitos iniciais até a desativação, incluindo projeto, especificação, programação, teste, instalação, operação e manutenção.

**Proprietário do processo**

A pessoa responsável pelo processo comercial.

**Proprietário do sistema**

A pessoa responsável pela disponibilização e manutenção de um sistema computadorizado e pela segurança dos dados que residem nesse sistema.

**Terceiro**

Partes não administradas diretamente pelo titular da autorização de fabricação e/ou importação.

---

# ANEXO 12 USO DA RADIAÇÃO IONIZANTE NA FABRICAÇÃO

## DE MEDICAMENTOS

### INTRODUÇÃO

As radiações ionizantes poderão ser utilizadas durante o processo de fabricação para vários fins, incluindo a redução da carga biológica e a esterilização de matérias-primas, componentes ou produtos de embalagem e o tratamento de produtos sanguíneos.

Existem dois tipos de processo de irradiação: irradiação gama de uma fonte radioativa e irradiação de elétrons de alta energia (radiação Beta) de um acelerador.

Irradiação gama: dois modos de processamento diferentes poderão ser empregados:

- (i) Modo de lote: os produtos são dispostos em locais fixos ao redor da fonte de radiação e não poderão ser carregados ou descarregados enquanto a fonte de radiação é exposta.
- (ii) Modo contínuo: um sistema automático transporta os produtos para a célula de radiação, passa pela fonte de radiação exposta ao longo de um caminho definido e a uma velocidade apropriada, e sai da célula.

Irradiação de elétrons: o produto é transportado através de um feixe contínuo ou pulsado de elétrons de alta energia (radiação Beta), que é varrido para frente e para trás ao longo do percurso do produto.

### RESPONSABILIDADES

1. O tratamento por irradiação pode ser realizado pela indústria farmacêutica ou por um operador de uma instalação de radiação sob contrato (um "fabricante contratado"), ambos os quais deverão possuir uma autorização de fabricação adequada.
2. A indústria farmacêutica é responsável pela qualidade do produto, incluindo a realização do objetivo da irradiação. O operador da instalação de radiação contratada é responsável por garantir que a dosagem de radiação exigida pelo fabricante seja entregue ao recipiente de irradiação (isto é, o recipiente mais externo em que os produtos são irradiados).

3. A dosagem necessária, incluindo os limites justificados, será indicada.

## **DOSIMETRIA**

4. A dosimetria é definida como a medida da dosagem absorvida pelo uso de dosímetros. Tanto o entendimento quanto o uso correto da técnica são essenciais para a validação, comissionamento e controle do processo.
5. A calibração de cada lote de dosímetros de rotina deverá ser rastreável a um padrão nacional ou internacional. O período de validade da calibração deverá ser declarado, justificado e respeitado.
6. O mesmo instrumento deverá normalmente ser usado para estabelecer a curva de calibração dos dosímetros de rotina e para medir a mudança na sua absorvência após a irradiação. Se um instrumento diferente for usado, a absorvência absoluta de cada instrumento deverá ser estabelecida.
7. Dependendo do tipo de dosímetro utilizado, deve-se levar em consideração as possíveis causas de imprecisão, incluindo a alteração do teor de humidade, a alteração da temperatura, o tempo decorrido entre a irradiação e a medição e o taxa de dose.
8. O comprimento de onda do instrumento usado para medir a mudança na absorvência dos dosímetros e o instrumento usado para medir sua espessura deverá ser submetido a verificações regulares de calibração em intervalos estabelecidos com base na estabilidade, finalidade e uso.

## **VALIDAÇÃO DO PROCESSO**

9. Validação é a ação de provar que o processo, ou seja, a entrega da dosagem absorvida e pretendida ao produto, alcançará os resultados esperados. Os requisitos de validação são apresentados mais detalhadamente na nota de orientação sobre "o uso de radiação ionizante na fabricação de medicamentos".
10. A validação deverá incluir o mapeamento da dosagem para estabelecer a distribuição da dosagem absorvida dentro do recipiente de irradiação quando embalada com produto em uma configuração definida.
11. Uma especificação do processo de irradiação deverá incluir, minimamente, os seguintes itens:
  - a) detalhes da embalagem do produto;
  - b) o padrão de carregamento do produto dentro do recipiente de irradiação. Cuidados especiais deverão ser tomados, sempre que uma mistura de produtos for permitida no recipiente de irradiação, não havendo subdosagem de produto denso ou sombreamento de outros

- produtos por um produto denso. Cada arranjo de produto misto deverá ser especificado e validado;
- c) o padrão de carga dos recipientes de irradiação em torno da fonte (modo de lote) ou o caminho através da célula (modo contínuo);
  - d) limites máximo e mínimo de dose absorvida no produto [e dosimetria de rotina associada];
  - e) limites máximo e mínimo da dosagem absorvida no recipiente de irradiação e dosimetria de rotina associada para monitorar esta dose absorvida;
  - f) outros parâmetros do processo, incluindo taxa da dose, tempo máximo de exposição, número de exposições etc.

Quando a irradiação é fornecida sob contrato, ao menos as partes (d) e (e) da especificação do processo de irradiação deverão fazer parte desse contrato.

## COMISSIONAMENTO DA PLANTA

### Geral

12. Comissionamento é o exercício de obtenção e documentação de evidências de que a instalação de irradiação funcionará consistentemente dentro de limites predeterminados quando operada de acordo com a especificação do processo. No contexto deste anexo, limites predeterminados são as dosagens máxima e mínima projetadas para serem absorvidas pelo recipiente de irradiação. Não deverá ser possível a ocorrência de variações no funcionamento da instalação que forneçam uma dosagem ao recipiente fora desses limites sem o conhecimento do operador.
13. O comissionamento deverá incluir os seguintes elementos:
  - a. *Design*;
  - b. Mapeamento da dosagem;
  - c. Documentação;
  - d. Requisito para o novo comissionamento.

### Irradiadores gama

#### *Design*

14. A dosagem absorvida e recebida por uma parte específica de um recipiente de irradiação em qualquer ponto específico do irradiador depende, principalmente, dos seguintes fatores:
  - a) da atividade e da geometria da fonte;
  - b) da distância da fonte ao recipiente;

- c) da duração da irradiação controlada pelo ajuste do temporizador ou pela velocidade do transportador;
  - d) da composição e densidade do material, incluindo outros produtos, entre a fonte e a parte específica do recipiente.
15. A dosagem total absorvida dependerá, além disso, do trajeto dos recipientes através de um irradiador contínuo ou do padrão de carga num irradiador descontínuo e do número de ciclos de exposição.
16. Para um irradiador contínuo com um caminho fixo ou um irradiador de batelada com um padrão de carga fixo, e com uma determinada fonte de força e tipo de produto, o parâmetro fundamental da planta controlado pelo operador é a velocidade do transportador ou ajuste do temporizador.

### **Mapeamento da dosagem**

17. Para o procedimento de mapeamento da dosagem, o irradiador deverá ser preenchido com recipientes de irradiação, contendo produtos fictícios ou um produto representativo de densidade uniforme. Os dosímetros deverão ser colocados ao longo de, minimamente, três recipientes de irradiação carregados, que são passados através do irradiador, rodeados por recipientes semelhantes ou produtos fictícios. Se o produto não for uniformemente embalado, os dosímetros deverão ser colocados em um número maior de recipientes.
18. O posicionamento dos dosímetros dependerá do tamanho do recipiente de irradiação. Por exemplo, para recipientes de até 1 x 1 x 0,5 m, uma grade tridimensional de 20 cm em todo o recipiente, incluindo as superfícies externas, pode ser adequada. Se as posições esperadas da dosagem mínima e máxima são conhecidas a partir de uma caracterização prévia de desempenho do irradiador, alguns dosímetros poderiam ser removidos das regiões de dosagem média e substituídos para formar uma grade de 10 cm nas regiões de dosagem extrema.
19. Os resultados deste procedimento darão doses mínimas e máximas absorvidas no produto e na superfície do recipiente para um dado conjunto de parâmetros da planta, densidade do produto e padrão de carga.
20. Idealmente, os dosímetros de referência deverão ser usados para o exercício de mapeamento de dosagens, devido à sua maior precisão. Os dosímetros de rotina são permitidos, mas é aconselhável que se coloque dosímetros de referência ao lado deles nas posições esperadas da dosagem mínima e máxima e na posição de monitoramento de rotina em cada um dos recipientes de irradiação replicados. Os valores observados da dosagem terão uma incerteza aleatória associada que poderá ser estimada a partir das variações nas medições replicadas.
21. A dose mínima observada, medida pelos dosímetros de rotina, necessária para assegurar que todos os recipientes de irradiação recebam a dosagem mínima necessária, será definida com conhecimento da variabilidade aleatória dos dosímetros de rotina utilizados.

22. Os parâmetros do irradiador deverão ser mantidos constantes, monitorados e registrados durante o mapeamento da dose. Os registros, juntamente com os resultados de dosimetria e todos os outros registros gerados, deverão ser mantidos.

## **Irradiadores de feixe de elétrons**

### ***Design***

23. A dosagem absorvida recebida por uma porção específica de um produto irradiado depende, principalmente, dos seguintes itens:
- a) das características do feixe, que são: energia eletrônica, corrente média do feixe, largura de varredura e uniformidade de varredura;
  - b) da velocidade do transportador;
  - c) da composição e densidade do produto;
  - d) da composição, densidade e espessura do material entre a janela de saída e a porção particular do produto;
  - e) da janela de saída para a distância do recipiente.
24. Os principais parâmetros controlados pelo operador são as características do feixe e a velocidade do transportador.

### **Mapeamento da dosagem**

25. Para o procedimento de mapeamento da dosagem, os dosímetros deverão ser colocados entre camadas de folhas absorventes homogêneas, que compõem um produto fictício, ou entre camadas de produtos representativos de densidade uniforme, de modo que, pelo menos, dez medições possam ser feitas dentro da faixa máxima dos elétrons. Também deve ser feita referência às seções 18 a 21.
26. Os parâmetros do irradiador deverão ser mantidos constantes, monitorados e registrados durante o mapeamento da dosagem. Os registros, juntamente com os resultados de dosimetria e todos os outros registros gerados, deverão ser mantidos.

### **Recomissionamento**

27. O comissionamento deverá ser repetido, se houver uma mudança no processo ou no irradiador que possa afetar a distribuição da dosagem no recipiente de irradiação (por exemplo, mudança de lápis de origem). A extensão do recomissionamento depende da extensão da mudança no irradiador ou da carga que ocorreu. Em caso de dúvida, re-comissione.

## INSTALAÇÕES

28. As instalações deverão ser projetadas e operadas para segregar recipientes irradiados de não irradiados q evitar a contaminação cruzada. Quando os materiais são manuseados dentro de recipientes de irradiação fechados, pode não ser necessário separar os materiais farmacêuticos dos não farmacêuticos, desde que não haja risco de os primeiros serem contaminados por estes últimos.

Qualquer possibilidade de contaminação dos produtos pelo radionuclídeo da fonte deverá ser excluída.

## PROCESSAMENTO

29. Os recipientes de irradiação deverão ser embalados de acordo com o padrão de carregamento especificado e estabelecido durante a validação.
30. Durante o processo, a dosagem de radiação para os recipientes de irradiação deverá ser monitorada usando procedimentos de dosimetria validados. A relação entre esta dosagem e a dosagem absorvida pelo produto dentro do recipiente deverá ter sido estabelecida durante a validação do processo e o comissionamento da planta.
31. Os indicadores de radiação deverão ser utilizados como auxílio para diferenciar os recipientes irradiados dos não irradiados. Não deverão ser utilizados como único meio de diferenciação ou como indicação de um processamento satisfatório.
32. O processamento de cargas mistas de recipientes dentro da célula de irradiação só deverá ser feito quando se sabe, a partir de ensaios de comissionamento ou outras evidências, que a dosagem de radiação recebida por recipientes individuais permanece dentro dos limites especificados.
33. Quando a dosagem de radiação necessária é, por concepção, dada durante mais do que uma exposição ou passagem através da planta, esta deverá ser feita com o acordo do titular da autorização de introdução ao mercado e ocorrer dentro de um período de tempo predeterminado. As interrupções não planejadas durante a irradiação deverão ser notificadas ao titular da do registro, desde que tal exceda o processo de irradiação para além de um período previamente acordado.
34. Os produtos não irradiados deverão ser segregados dos produtos irradiados em todos os momentos. Os métodos ou tal ação incluem o uso de indicadores de radiação (31.) e o *design* apropriado das instalações (28.).

### Irradiadores gama

35. Para modos de processamento contínuo, os dosímetros deverão ser colocados de forma que, pelo menos, dois sejam expostos na irradiação em todos os momentos.
36. Para os modos de lotes, pelo menos dois dosímetros deverão ser expostos em posições relacionadas à posição mínima da dosagem.
37. Para os modos de processo contínuo, deverá haver uma indicação positiva da posição correta da fonte e um intertravamento entre a posição da fonte e o movimento do transportador. A velocidade do transportador deverá ser monitorada continuamente e registrada.
38. Para os modos de processo em lotes, o movimento da fonte e os tempos de exposição para cada lote deverão ser monitorados e registrados.
39. Para uma dada dose desejada, a configuração do temporizador ou velocidade do transportador requer ajuste para o decaimento da fonte e adições de fonte. O período de validade da configuração ou velocidade deverá ser registrado e respeitado.

#### **Irradiadores de feixe de elétrons**

40. Deverá ser colocado um dosímetro em cada recipiente.
41. Deverá haver um registro contínuo da corrente média do feixe, energia dos elétrons, largura da varredura e velocidade do transportador. Essas variáveis, além da velocidade do transportador, precisam ser controladas dentro dos limites definidos estabelecidos durante o comissionamento, uma vez que estão sujeitas a mudanças instantâneas.

#### **DOCUMENTAÇÃO**

42. O número de recipientes recebidos, irradiados e despachados deverá ser reconciliado entre si e com a documentação associada. Qualquer discrepância deverá ser relatada e resolvida.
43. O operador da instalação de irradiação deverá certificar por escrito a gama de dosagens recebidas por cada recipiente irradiado dentro de um lote ou entrega.
44. Registros de processo e controle para cada lote de irradiação deverão ser verificados e assinados por uma pessoa responsável nomeada e retidos. O método, o local ou a retenção deverão ser acordados entre o operador da instalação e o titular da autorização de introdução ao mercado.
45. A documentação associada com a validação e comissionamento da planta deverá ser mantida por um ano após a data de expiração ou, pelo menos, cinco anos após a liberação do último produto processado pela planta, o que for mais longo.



## **MONITORAMENTO MICROBIOLÓGICO**

46. O monitoramento microbiológico é de responsabilidade da indústria farmacêutica. Pode incluir a monitoração ambiental em que o produto é fabricado e a monitorização pré-irradiação do produto, conforme especificado no registro do produto
-

## ANEXO 13

# FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS INVESTIGACIONAIS

## PRINCÍPIO

Os medicamentos investigacionais deverão ser produzidos de acordo com os princípios e as diretrizes detalhadas das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Outras diretrizes deverão ser levadas em consideração quando relevantes e apropriadas ao estágio de desenvolvimento do produto. Os procedimentos precisam ser flexíveis para fornecer mudanças à medida que o conhecimento do processo aumenta, e apropriado ao estágio de desenvolvimento do produto.

Em ensaios clínicos, pode haver risco adicional para os participantes, em comparação com pacientes tratados com produtos comercializados. A aplicação das BPF à fabricação de medicamentos investigacionais destina-se a garantir que os sujeitos do ensaio não sejam colocados em risco e que os resultados dos ensaios clínicos não sejam afetados por segurança, qualidade ou eficácia inadequadas resultantes de fabricação insatisfatória. De igual modo, pretende-se garantir a coerência entre lotes do mesmo medicamento experimental utilizado nos ensaios clínicos iguais ou diferentes, e que as alterações durante o desenvolvimento de um medicamento experimental são adequadamente documentadas e justificadas.

A produção de medicamentos investigacionais envolve complexidade acrescida em comparação com os produtos comercializados devido à falta de rotinas fixas, variedade de desenhos de ensaios clínicos, consequentes *designs* de embalagens, necessidade de, muitas vezes, randomização e cegamento e aumento do risco de contaminação cruzada do produto e mistura acima. Além disso, pode haver um conhecimento incompleto da potência e toxicidade do produto e uma falta de validação completa do processo, ou poderão ser utilizados produtos comercializados que tenham sido reembalados ou modificados de alguma forma.

Esses desafios exigem que o pessoal tenha um profundo conhecimento e treinamento na aplicação das BPF a medicamentos investigacionais. É necessária cooperação com os patrocinadores do ensaio que assumem a responsabilidade final por todos os aspectos do estudo clínico, incluindo a qualidade dos medicamentos experimentais.

O aumento da complexidade nas operações de manufatura exige um sistema de qualidade altamente eficaz.

O anexo também inclui orientação sobre pedidos, remessas e devolução de materiais clínicos, que estão na interface e são complementares às diretrizes sobre Boas Práticas Clínicas.

## **Notas**

### *Medicamento não investigacionais*

Outros produtos que não o produto de teste, placebo ou comparador poderão ser fornecidos aos participantes de um estudo clínico. Tais produtos poderão ser utilizados como medicação de suporte ou de escape por razões preventivas, de diagnóstico ou terapêuticas e/ou necessárias para assegurar que cuidados médicos adequados sejam fornecidos ao indivíduo. Eles também poderão ser usados de acordo com o protocolo para induzir uma resposta fisiológica. Estes produtos não se enquadram na definição de medicamentos investigacionais e poderão ser fornecidos pelo patrocinador ou pelo investigador. O patrocinador deverá assegurar que está de acordo com a notificação/solicitação de autorização para conduzir o estudo e que é de qualidade apropriada para os fins do estudo clínico, levando em consideração a origem dos materiais, se são ou não passíveis de registro e se foram reembalados. Recomenda-se o aconselhamento e envolvimento de uma Pessoa Autorizada nesta atividade.

### *Autorização de fabricação e reconstituição*

Tanto a fabricação total como a parcial de medicamentos investigacionais, bem como os vários processos de divisão, embalagem ou apresentação, estão sujeitos a uma autorização de fabricação. Esta autorização, no entanto, não será necessária para a reconstituição. Para fins desta disposição, a reconstituição deverá ser entendida como um simples processo de:

- dissolver ou dispersar o medicamento investigacional para administração do medicamento a um sujeito do estudo clínico, ou
- diluir ou misturar o(s) medicamento(s) investigacional (ais) com outra(s) substância(s) utilizada(s) como veículo para efeitos de sua administração.

A reconstituição não tem a ver com misturar vários ingredientes, incluindo a substância ativa, para produzir o medicamento investigacional.

Um medicamento investigacional deverá existir antes de um processo poder ser definido como reconstituição.

O processo de reconstituição deverá ser realizado o mais breve possível antes da administração.

Este processo tem de ser definido no dossiê do pedido de estudo clínico/PIM e no protocolo do estudo clínico, ou documento relacionado, disponível no site.

# **GLOSSÁRIO**

## **Cegamento**

Procedimento no qual uma ou mais partes do estudo são mantidas inconscientes da(s) atribuição(ões) do tratamento. Simples-cego normalmente se refere ao(s) sujeito(s) não estarem cientes, e duplo-cego normalmente se refere ao(s) sujeito(s), investigador(es), monitor, em alguns casos, analista(s) de dados desconhecerem o tratamento. Em relação a um medicamento experimental, o cegamento significa a dissimulação deliberada da identidade do produto de acordo com as instruções do patrocinador. Desocultação significa divulgar a identidade omitida dos produtos.

## **Estudo clínico**

Qualquer pesquisa em seres humanos com a intenção de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um medicamento experimental e/ou identificar quaisquer reações adversas a um medicamento experimental, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um ou mais medicamentos experimentais com o objetivo de determinar a sua segurança e/ou eficácia.

## **Produto comparador**

Medicamento experimental ou comercializado (ou seja, controle ativo), ou placebo, usado como referência em um estudo clínico.

## **Medicamento investigacional**

Forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo testada ou utilizada como referência em um estudo clínico, incluindo um produto com uma autorização de comercialização quando utilizado ou montado (formulado ou embalado) de uma forma diferente da forma autorizada, ou quando utilizado para uma indicação não autorizada, ou quando usado para obter mais informações sobre a forma autorizada.

## **Investigador**

Pessoa responsável pela condução do estudo clínico no local do estudo. Se um estudo clínico for conduzido por uma equipe de indivíduos em um local de estudo, o investigador é o líder responsável da equipe e pode ser chamado de investigador principal.

Fabricante/importador de medicamentos experimentais.

Qualquer detentor da autorização para fabricar/importar.

## **Ordem**

Instrução para processar, embalar e/ou enviar um determinado número de unidades de medicamentos experimentais.

## **Arquivo de especificação do produto**

Arquivo de referência contendo, ou referindo-se a arquivos que contenham, todas as informações necessárias para redigir as instruções escritas pormenorizadas sobre processamento, embalagem, testes de controle de qualidade, liberação do lote e envio de um medicamento experimental.

## **Randomização**

Processo de designar os sujeitos do estudo clínico para tratamento ou grupos de controle usando um elemento de chance para determinar as atribuições a fim de reduzir o viés.

## **Código de Randomização**

Lista na qual o tratamento atribuído a cada sujeito do processo de randomização é identificado.

## **Remessa**

Operação de embalagem para embarque e envio de medicamentos encomendados para estudos clínicos.

## **Patrocinador**

Indivíduo, empresa, instituição ou organização que assume a responsabilidade pelo início, gestão e/ou financiamento de um estudo clínico.

## **GESTÃO DE QUALIDADE**

1. O Sistema de Qualidade, concebido, montado e verificado pelo fabricante ou importador, poderá ser descrito em procedimentos escritos à disposição do patrocinador, tendo em consideração os princípios e as orientações das BPF aplicáveis aos medicamentos experimentais.
2. As especificações do produto e as instruções de fabricação poderão ser alteradas durante o desenvolvimento, mas o controle total e a rastreabilidade das mudanças deverão ser mantidos.

## **PESSOAL**

3. Todo o pessoal envolvido com medicamentos experimentais deverá ser adequadamente treinado nos requisitos específicos para estes tipos de produtos.

Mesmo nos casos em que o número de funcionários envolvidos é pequeno, deverá haver, para cada lote, pessoas separadas responsáveis pela produção e controle de qualidade.

4. A Pessoa Autorizada deverá assegurar que existam sistemas que atendam aos requisitos das BPF e que tenham amplo conhecimento de desenvolvimento farmacêutico e processos de testes clínicos. A orientação para a Pessoa Autorizada em conexão com a certificação de medicamentos experimentais é dada nos parágrafos 38 a 41.

## **INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS**

5. A toxicidade, a potência e o potencial de sensibilização poderão não ser totalmente conhecidos para os medicamentos experimentais, o que reforça a necessidade de minimizar todos os riscos de contaminação cruzada. O projeto de equipamentos e instalações, métodos de inspeção/teste e limites de aceitação a serem usados após a limpeza deverão refletir a natureza desses riscos. Deve-se considerar o trabalho de campanha, quando apropriado e levar em consideração a solubilidade do produto nas decisões sobre a escolha do solvente de limpeza.

## **DOCUMENTAÇÃO**

### **Especificações e instruções**

6. As especificações (para matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários, a granel e produtos acabados), fórmulas de fabricação e instruções de processamento e embalagem deverão ser as mais abrangentes possíveis, dado o estado atual do conhecimento. Elas deverão ser periodicamente reavaliadas durante o desenvolvimento e atualizadas conforme necessário. Cada nova versão deverá levar em consideração os dados mais recentes, a tecnologia atual usada, os requisitos regulamentares e farmacopeicos e deverá permitir a rastreabilidade do documento anterior. Quaisquer alterações deverão ser realizadas de acordo com um procedimento escrito, que deverá abordar quaisquer implicações para a qualidade do produto, como estabilidade e bioequivalência.
7. Os racionais para alterações deverão ser registradas e as consequências de uma mudança na qualidade do produto e em quaisquer estudos clínicos em andamento deverão ser investigadas e documentadas.

### **Pedido**

8. O pedido deverá solicitar o processamento e/ou embalagem de um determinado número de unidades e/ou seu envio e ser dado por ou em nome do patrocinador ao fabricante. Deve ser por escrito (embora possa ser transmitido por meios eletrônicos) e preciso o suficiente para evitar qualquer ambiguidade. Deve ser formalmente autorizado, sendo necessário que se

consulte o arquivo de especificações do produto e o protocolo de estudo clínico em questão, conforme apropriado.

### **Arquivo de especificação do produto**

9. O arquivo de especificações do produto (consulte o glossário) deverá ser continuamente atualizado à medida que o desenvolvimento do produto prossegue, garantindo a rastreabilidade adequada às versões anteriores. Deve-se incluir ou consultar os seguintes documentos:
- Especificações e métodos analíticos para materiais de partida, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabados;
  - Métodos de fabricação;
  - Testes e métodos em processo;
  - Cópia da bula aprovada;
  - Protocolos de estudos clínicos e códigos de randomização relevantes, conforme apropriado;
  - Acordos técnicos relevantes com contratantes, conforme apropriado;
  - Dados de estabilidade;
  - Condições de armazenamento e transporte;

A listagem acima não se destina a ser exclusiva ou exaustiva. O conteúdo irá variar dependendo do produto e estágio de desenvolvimento. As informações deverão formar a base para a avaliação da adequação para certificação e liberação de um determinado lote pela Pessoa Autorizada e, portanto, deverão estar acessíveis a ele/ela. Onde diferentes etapas de fabricação forem realizadas em diferentes locais sob a responsabilidade de diferentes Pessoas Autorizadas, é aceitável que se mantenham arquivos separados limitados a informações de relevância para as atividades nos respectivos locais.

### **Fórmulas de fabricação e instruções de processamento**

10. Para cada operação de fabricação ou fornecimento, deverá haver instruções escritas e registros escritos claros e adequados. Onde uma operação não é repetitiva, pode não ser necessário produzir Fórmulas Mestras e Instruções de Processamento. Os registros são particularmente importantes para a preparação da versão final dos documentos a serem usados na rotina de fabricação, uma vez concedida a autorização de comercialização.
11. As informações contidas no arquivo de especificações do produto deverão ser usadas para se produzir instruções detalhadas por escrito sobre processamento, embalagem, testes de controle de qualidade, condições de armazenamento e transporte.

### **Instruções de embalagem**

12. Medicamentos experimentais são normalmente embalados de forma individual para cada sujeito incluído no estudo clínico. O número de unidades a serem embaladas deverá ser especificado antes do início das operações de embalagem, incluindo as unidades necessárias para realizar o controle de qualidade e quaisquer amostras de retenção a serem mantidas. Deverão ser

realizadas reconciliações suficientes para garantir que a quantidade correta de cada produto requerido tenha sido contabilizada em cada estágio do processamento.

### **Processamento, testes e embalagens de registros em lotes**

13. Registros de lote deverão ser mantidos em detalhes suficientes para que a sequência de operações seja determinada com precisão. Esses registros deverão conter quaisquer observações relevantes que justifiquem os procedimentos utilizados e quaisquer alterações feitas, aprimorar o conhecimento do produto e desenvolver as operações de fabricação.
14. Os registros de produção em lote deverão ser mantidos, pelo menos, nos períodos especificados nas regulamentações pertinentes.

## **PRODUÇÃO**

### **Materiais de embalagem**

15. Especificações e verificações de controle de qualidade deverão incluir medidas para proteger contra a não-abertura não intencional, devido a mudanças na aparência entre diferentes lotes de materiais de embalagem.

### **Operações de fabricação**

16. Durante o desenvolvimento, os parâmetros críticos deverão ser identificados e os controles em processo são usados principalmente para controlar o processo. Parâmetros provisórios de produção e controles em processo poderão ser deduzidos da experiência anterior, incluindo aqueles obtidos em trabalhos de desenvolvimento anteriores. É necessário priorizar o pessoal-chave para formular as instruções necessárias e adaptá-las continuamente à experiência adquirida na produção. Os parâmetros identificados e controlados deverão ser justificáveis com base no conhecimento disponível no momento.
17. Não se espera que os processos de produção de medicamentos experimentais sejam validados na medida necessária para a produção de rotina, mas espera-se que as instalações e equipamentos sejam qualificados. Para produtos estéreis, a validação dos processos de esterilização deverá ser do mesmo padrão dos produtos autorizados para comercialização. Da mesma forma, quando necessário, deve-se demonstrar a inativação/remoção do vírus e de outras impurezas de origem biológica, para garantir a segurança dos produtos derivados da biotecnologia, seguindo os princípios e técnicas científicas definidas na orientação disponibilizada nesta área.
18. A validação de processos assépticos apresenta problemas especiais quando o tamanho do lote é pequeno; nesses casos, o número de unidades preenchidas pode ser o número máximo preenchido na produção. Se praticável e consistente com a simulação do processo, um número maior de unidades deverá ser preenchido para fornecer maior confiança nos resultados obtidos. O



enchimento e a vedação são geralmente uma operação manual ou semiautomatizada, apresentando grandes desafios à esterilização, de modo que deverá ser dada maior atenção ao treinamento do operador e à validação da técnica asséptica de operadores individuais.

### **Princípios aplicáveis ao produto comparador**

19. Se um produto for modificado, os dados deverão ser disponibilizados (por exemplo, estabilidade, dissolução comparativa, biodisponibilidade) para demonstrar que essas alterações não alteram significativamente as características de qualidade originais do produto.
20. O prazo de validade indicado para o produto comparador em sua embalagem original pode não ser aplicável ao produto em que foi reembalado em um recipiente diferente, que pode não oferecer proteção equivalente, ou ser compatível com o produto. Uma data de validade adequada, tendo em consideração a natureza do produto, as características do recipiente e as condições de armazenamento a que o artigo pode estar sujeito, deverá ser determinada pelo patrocinador ou em seu nome. Tal data deverá ser justificada e não deverá ser posterior à data de validade do pacote original. Deverá haver compatibilidade entre a data de validade e a duração do ensaio clínico.

### **Operações às cegas**

21. Sempre que os produtos não são claramente divulgados, sistemas deverão ser implantados para garantir que os não informados sejam atingidos e mantidos, enquanto se permite a identificação de produtos “omitidos” quando necessário, incluindo os números de lote dos produtos antes da operação de omissão. A identificação rápida do produto também deverá ser possível em uma emergência.

### **Código de randomização**

22. Os procedimentos deverão descrever a geração, a segurança, a distribuição, o manuseio e a retenção de qualquer código de randomização usado para embalar produtos de pesquisa e mecanismos de quebra de código. Registros apropriados deverão ser mantidos.

### **Embalagem**

23. Durante a embalagem dos medicamentos experimentais, pode ser necessário manusear diferentes produtos na mesma linha de embalagem ao mesmo tempo. O risco de mistura de produtos deverá ser minimizado usando-se procedimentos apropriados e/ou equipamentos especializados, conforme apropriado e treinamento relevante da equipe.
24. A embalagem e a etiquetagem dos medicamentos experimentais são provavelmente mais complexas e mais sujeitas a erros (que também são mais difíceis de detectar) do que os produtos comercializados, em especial quando são utilizados produtos “cegos” com aparência semelhante. As precauções contra a má etiquetagem, como a conciliação de etiquetas, a liberação da linha,

as verificações de controle durante o processo, realizadas por pessoal devidamente treinado, deverão ser intensificadas.

25. A embalagem deverá garantir que o medicamento experimental permaneça em boas condições durante o transporte e o armazenamento em destinos intermédios. Qualquer abertura ou adulteração da embalagem exterior durante o transporte deverá ser prontamente discernível.

### **Rotulagem**

26. A Tabela 1 resume o conteúdo dos artigos 26 a 30 que se seguem. As seguintes informações deverão ser incluídas nos rótulos, a menos que sua ausência possa ser justificada, como, por exemplo, o uso de um sistema de randomização eletrônica centralizado:

- a) nome, endereço e número de telefone do patrocinador, organização da pesquisa contratada ou investigador (o principal contato para informações sobre o produto, ensaio clínico e descoberta de emergência);
- b) forma de dosagem farmacêutica, via de administração, quantidade de unidades de dosagem e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e força/potência;
- c) o lote e/ou número de código para identificar o conteúdo e a operação de embalagem;
- d) um código de referência de teste que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;
- e) o número de identificação do sujeito/número de tratamento e sempre que for pertinente, o número da visita;
- f) o nome do investigador (se não estiver incluído em (a) ou (d));
- g) instruções de utilização (pode ser feita referência a um folheto ou outro documento explicativo destinado ao participante do ensaio ou à pessoa que administra o produto);
- h) “Apenas para uso em estudos clínicos” ou texto similar;
- i) as condições de armazenamento;
- j) período de utilização (data limite de validade, data de validade ou data de um novo teste, conforme aplicável), no formato mês/ano e de uma forma que evite qualquer ambiguidade.
- k) “manter fora do alcance das crianças”, exceto quando o produto for para uso em testes em que o produto não é levado para casa por sujeitos.

27. O endereço e número de telefone do contato principal para informações sobre o produto, estudo clínico e para a descoberta de emergência não precisam aparecer no rótulo onde o sujeito recebeu uma bula ou cartão que fornece estes detalhes, sendo passada a instrução para que se mantenha este contato em sua posse, em todos os momentos.

28. As informações deverão estar na(s) língua(s) oficial(ais) do país em que o medicamento experimental será utilizado. As indicações enumeradas no artigo 26 deverão constar na embalagem primária e na embalagem secundária (exceto nos casos descritos nos artigos 29 e 30). Os requisitos relativos ao

conteúdo do rótulo na embalagem primária e secundária estão resumidos na tabela 1. Outros idiomas poderão ser incluídos.

29. Quando o produto tiver de ser fornecido ao sujeito do estudo ou à pessoa que administra o medicamento dentro de uma embalagem primária juntamente com a embalagem secundária que se destina a permanecer junto, e a embalagem secundária contiver os dados listados no parágrafo 26, as seguintes informações deverão ser incluídas no rótulo da embalagem primária (ou qualquer dispositivo de dosagem selado que contenha a embalagem primária):
- a) nome do patrocinador, organização ou investigador de pesquisa contratual;
  - b) forma farmacêutica, via de administração (pode ser excluída para formas de dose sólida oral), quantidade de unidades de dosagem e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;
  - c) lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;
  - d) um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;
  - e) o número de identificação da pessoa em estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.
30. Se a embalagem primária tiver a forma de blíster de unidades pequenas, tais como ampolas, nas quais as informações exigidas no parágrafo 26 não possam ser exibidas, deverá ser fornecida uma embalagem exterior que apresente um rótulo com essas informações. Contudo, o recipiente imediato deverá conter os seguintes itens:
- a) nome do patrocinador, organização ou investigador de pesquisa contratual;
  - b) via de administração (pode ser excluída para formas orais sólidas) e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e concentração/potência;
  - c) lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;
  - d) um código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;
  - e) o número de identificação da pessoa em estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.
31. Símbolos ou pictogramas poderão ser incluídos para esclarecer certas informações mencionadas acima. Informações adicionais, avisos e/ou instruções de manuseio poderão ser exibidas<sup>47</sup>.

---

<sup>47</sup> Ex: etiquetas para produtos citotóxicos ou para produtos que requerem condições especiais de armazenamento

32. Para ensaios clínicos com determinadas características, os seguintes detalhes deverão ser adicionados ao recipiente original, sem que escureçam o rótulo original:
- i) nome do patrocinador, organização ou investigador de pesquisa contratada;
  - ii) código de referência do ensaio que permite a identificação do local do estudo, investigador e sujeito do estudo.
33. Se for necessário alterar a data de validade, deverá ser afixado um rótulo adicional ao medicamento experimental. Este rótulo adicional deverá indicar a nova data de validade e repetir o número do lote. Pode ser sobreposto à data de validade antiga, mas por razões de controle de qualidade, não ao número do lote original. Esta operação deverá ser realizada em um local de fabricação devidamente autorizado. No entanto, quando justificado, pode ser realizado no local da pesquisa por ou sob a supervisão do farmacêutico do centro de ensaios clínicos, ou outro profissional de saúde, de acordo com os regulamentos nacionais. Quando isso não for possível, pode ser realizado pelo(s) monitor(es) de ensaios clínicos que deverão ser adequadamente treinados. A operação deverá ser realizada de acordo com os princípios de BPF, procedimentos operacionais específicos e padrão e sob contrato, se aplicável, e deverá ser verificada por uma segunda pessoa. Essa rotulagem adicional deverá ser documentada adequadamente na documentação do teste e nos registros do lote.

## **CONTROLE DE QUALIDADE**

34. Como os processos podem não ser padronizados ou totalmente validados, o teste assume mais importância para garantir que cada lote atenda à sua especificação.
35. O controle de qualidade deverá ser executado de acordo com o Arquivo de Especificações do Produto e de acordo com as informações necessárias. A verificação da eficácia do cegamento deverá ser realizada e registrada.
36. As amostras são retidas para cumprir dois propósitos; em primeiro lugar, fornecer uma amostra para o teste analítico e, em segundo lugar, fornecer uma amostra do produto acabado. As amostras poderão, portanto, se dividir em duas categorias:

*Amostra de referência:* uma amostra de um lote de matérias-primas, material de embalagem, produto contido em sua embalagem primária ou produto acabado que é armazenado com o propósito de ser analisado em caso de necessidade. Quando a estabilidade permitir, deverão ser mantidas amostras de referência de etapas intermediárias críticas (por exemplo, aquelas que requerem teste e liberação analítica) ou intermediários, que são transportadas para fora do controle do fabricante.

*Amostra de retenção*: uma amostra de uma unidade embalada de um lote de produto acabado para cada período de execução/teste da embalagem. Ele é armazenado para fins de identificação. Por exemplo, apresentação, embalagem, rótulo, bula, número de lote, data de validade, caso surja a necessidade.

Em muitos casos, as amostras de referência e retenção serão apresentadas de forma idêntica, isto é, como unidades totalmente embaladas. Em tais circunstâncias, as amostras de referência e retenção poderão ser consideradas intercambiáveis.

As amostras de referência e de retenção do medicamento experimental, incluindo o produto com ocultação, deverão ser conservadas durante, pelo menos, dois anos após a conclusão ou descontinuação formal do último ensaio clínico em que o lote foi utilizado, conforme o período mais longo.

Deve-se levar em consideração a manutenção de amostras de retenção até que o relatório clínico tenha sido preparado para permitir a confirmação da identidade do produto no caso de, e como parte, de uma investigação de resultados inconsistentes do estudo.

37. O local de armazenamento de amostras de Referência e Retenção deverá ser definido em um Contrato Técnico entre o patrocinador e o(s) fabricante(s), e deverá permitir o acesso oportuno pelas autoridades competentes.

A *amostra de referência* deverá ser de tamanho suficiente para permitir a realização, pelo menos em duas ocasiões, dos controles analíticos completos do lote, em conformidade com o dossiê de PMI apresentado para autorização de realização do ensaio clínico.

No caso de *amostras de retenção*, é aceitável armazenar informações relacionadas à embalagem final como registros escritos ou eletrônicos, se tais registros fornecerem informações suficientes. No caso deste último, o sistema deverá cumprir os requisitos do anexo 11.

## **LIBERAÇÃO DE LOTES**

38. A liberação de medicamentos experimentais (ver parágrafo 43) não deverá ocorrer até que a Pessoa Autorizada tenha certificado que os requisitos relevantes foram cumpridos. A Pessoa Autorizada deverá levar em consideração os elementos listados no parágrafo 40, conforme apropriado.

39. [...] <sup>48</sup>

40. A avaliação de cada lote para certificação antes da liberação pode incluir, conforme o caso:

---

<sup>48</sup> Esta seção é específica do Guia GMP da UE e não foi adotada pelo PIC/S.

- registros de lote, incluindo relatórios de controle, relatórios de testes durante o processo e relatórios de lançamento demonstrando conformidade com o arquivo de especificação do produto, o código de pedido, protocolo e randomização. Esses registros deverão incluir todos os desvios ou mudanças planejadas, e quaisquer verificações ou testes adicionais consequentes, e deverão ser preenchidos e endossados pela equipe autorizada a fazê-lo de acordo com o sistema de qualidade;
- condições de produção;
- status de validação de instalações, processos e métodos;
- exame de embalagens acabadas;
- quando pertinente, os resultados de quaisquer análises ou testes realizados após a importação;
- relatórios de estabilidade;
- a fonte e verificação das condições de armazenamento e expedição;
- relatórios de auditoria referentes ao sistema de qualidade do fabricante;
- documentos atestando que o fabricante está autorizado a fabricar medicamentos experimentais ou comparadores para exportação pelas autoridades competentes do país de exportação;
- quando relevante, requisitos regulatórios para registro, normas das BPF aplicáveis e qualquer verificação oficial da conformidade com as BPF;
- todos os outros fatores dos quais o QP está ciente que são relevantes para a qualidade do lote.

A relevância dos elementos supramencionados é afetada pelo país de origem do produto, pelo fabricante e pelo status de comercialização do produto (com ou sem registro, na UE ou num país terceiro) e na sua fase de desenvolvimento.

O patrocinador deverá assegurar que os elementos levados em consideração pela Pessoa Autorizada ao certificar o lote sejam consistentes com as informações necessárias. Vide também o item 44.

41. Sempre que os medicamentos experimentais forem fabricados e embalados em locais diferentes, sob a supervisão de diferentes pessoas autorizadas, deverão ser seguidas recomendações, conforme aplicável.
42. Sempre que, permitido de acordo com as regulamentações locais, a embalagem ou rotulagem for realizada no local do investigador, ou sob a supervisão de um farmacêutico de ensaios clínicos, ou outro profissional de saúde conforme permitido nesses regulamentos, a Pessoa Autorizada não será exigida para certificar a atividade em questão. O patrocinador é, no entanto, responsável por assegurar que a atividade seja adequadamente documentada

e realizada de acordo com os princípios das BPF e deverá procurar a orientação da Pessoa Autorizada a este respeito.

## **EXPEDIÇÃO**

43. Medicamentos experimentais deverão permanecer sob o controle do Patrocinador até após o término de um procedimento de duas etapas: certificação pela Pessoa Autorizada; e liberação após o cumprimento dos requisitos relevantes. O Patrocinador deverá assegurar que os detalhes estabelecidos na solicitação do estudo clínico e considerados pela Pessoa Autorizada sejam consistentes com o que é finalmente aceito pelas Autoridades Competentes. Arranjos adequados para atender a este requisito deverão ser estabelecidos. Em termos práticos, isso pode ser melhor alcançado através de um processo de controle de mudanças para o Arquivo de Especificações do Produto e definido em um Contrato Técnico entre a Pessoa Autorizada e o Patrocinador. Ambas as etapas deverão ser registradas e mantidas nos arquivos de estudo relevantes mantidos por ou em nome do patrocinador.
44. O envio de produtos sob pesquisa deverá ser conduzido de acordo com as instruções dadas por ou em nome do patrocinador na ordem de envio.
45. Devem ser disponibilizados disposições de descodificação para o pessoal responsável adequado antes de os medicamentos experimentais serem enviados para o local do investigador.
46. Um inventário detalhado das remessas feitas pelo fabricante ou importador deverá ser mantido. Deve-se mencionar, particularmente, a identificação dos destinatários.
47. As transferências de medicamentos experimentais de um local de ensaio para outro deverão permanecer como exceção. Tais transferências deverão ser cobertas por procedimentos operacionais padrão. O histórico do produto fora do controle do fabricante, por meio de, relatórios de monitoramento de testes e registros das condições de armazenamento no local do estudo original, por exemplo, deverá ser revisado como parte da avaliação da adequação do produto para transferência e do parecer da Pessoa Autorizada deveria ser procurado. O produto deverá ser devolvido ao fabricante, ou outro fabricante autorizado para reetiquetagem, se necessário, e certificação por uma Pessoa Autorizada. Os registros deverão ser mantidos e a rastreabilidade total garantida.

## **RECLAMAÇÕES**

48. As conclusões de qualquer pesquisa realizada em relação a uma reclamação que possa surgir da qualidade do produto deverão ser discutidas entre o fabricante ou importador e o patrocinador (se diferente). Isso deverá envolver a Pessoa Autorizada e os responsáveis pelo ensaio clínico relevante, a fim de

avaliar qualquer impacto potencial no estudo, no desenvolvimento do produto e nos sujeitos.

## **RECALLS E DEVOLUÇÕES**

### ***Recalls***

49. Os procedimentos para recuperar medicamentos experimentais e documentar essa recuperação deverão ser acordados pelo patrocinador, em colaboração com o fabricante ou importador, quando diferente. O investigador e o monitor precisam entender suas obrigações sob o procedimento de recuperação.
50. O Patrocinador deverá assegurar que o fornecedor de qualquer comparador ou outro medicamento a ser usado em um ensaio clínico tenha um sistema para comunicar ao Patrocinador a necessidade de recuperar qualquer produto fornecido.

### **Devoluções**

51. Os medicamentos experimentais deverão ser devolvidos nas condições acordadas definidas pelo patrocinador, especificadas em procedimentos escritos aprovados.
52. Os medicamentos experimentais devolvidos deverão ser claramente identificados e armazenados numa área dedicada e devidamente controlada. Os registos de inventário dos medicamentos devolvidos deverão ser mantidos.

## **DESTRUIÇÃO**

53. O Patrocinador é responsável pela destruição de medicamentos experimentais não utilizados e/ou devolvidos. Por conseguinte, os medicamentos experimentais não deverão ser destruídos sem autorização prévia por escrito do Patrocinador.
54. As quantidades entregues, usadas e recuperadas do produto deverão ser registradas, reconciliadas e verificadas por ou em nome do patrocinador para cada local de teste e para cada período de teste. A destruição de medicamentos experimentais não utilizados deverá ser realizada para um determinado local de estudo ou para um determinado período experimental, apenas após quaisquer discrepâncias terem sido investigadas e explicadas satisfatoriamente e a reconciliação ter sido aceite. O registro das operações de destruição deverá ser realizado de maneira que todas as operações possam ser contabilizadas. Os registros deverão ser mantidos pelo Patrocinador.
55. Quando ocorrer a destruição de medicamentos experimentais, deverá ser fornecido ao promotor um certificado datado ou um recibo de destruição. Estes documentos deverão identificar claramente, ou permitir a rastreabilidade dos lotes e/ou números de pacientes envolvidos e as quantidades reais destruídas.



## QUADRO 1. RESUMO DOS DADOS DE ROTULAGEM (§26 a 30)

- a) nome, endereço e número de telefone do patrocinador, organização ou investigador de pesquisa contratada (o principal contato para informações sobre o produto, ensaio clínico e descoberta de emergência);
- b) forma de dosagem farmacêutica, via de administração, quantidade de unidades e, no caso de estudos abertos<sup>3</sup>, o nome/identificador e a concentração/potência;
- c) o lote e/ou número de código para identificar o conteúdo e a operação de embalagem;
- d) um código de referência do teste que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, se não for fornecido em outro lugar;
- e) o número de identificação da pessoa em estudo/número de tratamento e, quando relevante, o número da visita;
- f) o nome do investigador (se não estiver incluído no item a) ou d);
- g) instruções de utilização (pode ser feita referência a uma bula ou outro documento explicativo destinado ao sujeito do estudo ou à pessoa que administra o produto
- h) “exclusivo para uso em ensaios clínicos” ou texto similar;
- i) condições de armazenamento;
- j) período de utilização (data limite de validade, data de validade ou data de reexame, conforme aplicável), no formato mês/ano e de forma a evitar qualquer ambiguidade.
- k) “mantenha fora do alcance das crianças”, exceto quando o produto for destinado ao uso em testes em que o produto não for levado para dentro de casa.

### **CASO GERAL**

Tanto para a embalagem primária quanto para a secundária (§26)

Características a<sup>4</sup> a k

### **EMBALAGEM PRIMÁRIA**

Sempre que as embalagens primárias e secundárias permanecem juntas (§29)<sup>5</sup>

a<sup>6</sup> b<sup>7</sup> c d e

### **EMBALAGEM PRIMÁRIA**

Blíster ou pequenas unidades de embalagem (§30)<sup>5</sup>

a<sup>6</sup> b<sup>7,8</sup> c d e

<sup>3</sup> Para ensaios fechados e às cegas, a rotulagem deverá incluir uma declaração indicando “placebo ou [nome/identificador] + [força/potência]”.

<sup>4</sup> O endereço e o número de telefone do contato principal para informações sobre o produto, ensaio clínico e para a revelação da emergência não precisam aparecer no rótulo onde o indivíduo recebeu

um folheto ou cartão com esses dados, tendo sido instruído a mantê-lo permanentemente em sua posse (§ 27).

- <sup>5</sup> Quando a embalagem externa contiver as indicações enumeradas no artigo 26.
- <sup>6</sup> O endereço e número de telefone do contato principal para informações sobre o produto, ensaio clínico e para a revelação da emergência não precisam ser incluídos.
- <sup>7</sup> A via de administração pode ser excluída no caso de formas orais de doses sólidas.
- <sup>8</sup> A forma de dosagem farmacêutica e a quantidade de unidades de dosagem poderão ser omitidas.

# ANEXO 14 FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DERIVADOS

## DO SANGUE OU PLASMA HUMANOS

### Índice

#### Glossário

1. Escopo
2. Princípios
3. Gestão da Qualidade
4. Rastreabilidade e Medidas Pós-Coleta
5. Instalações e equipamentos
6. Fabricação
7. Controle de Qualidade
8. Liberação de produtos intermediários e acabados
9. Retenção de amostras de *pool* de plasma
10. Descarte de resíduos

### GLOSSÁRIO

#### Sangue

Por sangue<sup>49</sup> entende-se a quantidade total de sangue coletado de um único doador (humano) e processado para transfusão ou para manufatura adicional.

#### Componente do sangue

Por componente do sangue<sup>2</sup> faz-se alusão a um constituinte terapêutico do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e plasma) que pode ser preparado por vários métodos, utilizando a metodologia convencional dos bancos de sangue (por exemplo, centrifugação, filtração, congelação). Isto não inclui as células progenitoras hematopoiéticas.

#### Estabelecimento de sangue

Por estabelecimento de sangue<sup>50</sup> faz-se referência a qualquer estrutura ou corpo que seja responsável por qualquer aspecto da coleta e teste de sangue humano e componentes do sangue, qualquer que seja sua finalidade pretendida, e seu processamento, armazenamento e distribuição quando destinados à transfusão.

#### Produtos sanguíneos

---

<sup>49</sup> Para a UE/EEE, tal como referido na Diretiva 2002/98/EC

(Art. 3a)<sup>2</sup> Para a UE/EEE, tal como referido na Diretiva 2002/98/EC (Art. 3b)

<sup>50</sup> Para a UE/EEE, tal como referido na Diretiva 2002/98/EC (Art. 3e)

Por produto do sangue<sup>51</sup> refere-se a qualquer produto terapêutico derivado do sangue ou plasma humano.

### **Fracionamento, planta de fracionamento**

O fracionamento é o processo de fabricação em uma planta (planta de fracionamento) durante a qual os componentes do plasma são separados / purificados por vários métodos físicos e químicos, tais como, e. precipitação, cromatografia.

### **Diretrizes de Boas Práticas**

As diretrizes de boas práticas dão uma interpretação das normas e especificações nacionais definidas para os sistemas de qualidade nos bancos de sangue<sup>52</sup>.

### **Medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos**

Os medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos<sup>53</sup> são medicamentos feitos com base em componentes sanguíneos, preparados industrialmente por estabelecimentos públicos ou privados.

### **Plasma para fracionamento**

O plasma para fracionamento é a parte líquida do sangue humano remanescente após a separação dos elementos celulares do sangue coletado em um recipiente contendo um anticoagulante, ou separado por filtração contínua ou centrifugação de sangue anticoagulado em um procedimento de aférese; Destina-se à fabricação de medicamentos derivados do plasma, em especial albumina, fatores de coagulação e imunoglobulinas de origem humana e especificados na monografia "Farmacopeia humana para fracionamento" europeia (ou outra relevante) (Ph. Eur.) (0853) .

### **Plasma Master File (PMF)**

Um Plasma Master File <sup>54</sup> é um documento independente, separado do dossiê de autorização de introdução ao mercado. Fornece todas as informações pormenorizadas pertinentes sobre as características do plasma humano total utilizado como material de partida e/ou matéria-prima para a fabricação de frações sub intermediárias, constituintes dos excipientes e substâncias ativas que fazem parte do plasma, medicamentos derivados ou dispositivos médicos.

### **Processamento**

O processamento<sup>55</sup> faz referência a qualquer etapa na preparação do componente do sangue que é realizado entre a coleta de sangue e a emissão de um componente do sangue, como, por exemplo, separação e congelamento de componentes do sangue. No presente anexo, o processamento refere-se, além disso, às operações realizadas no estabelecimento de sangue específicas do plasma a utilizar para o fracionamento.

### **Pessoa responsável (PR)**

Pessoa responsável por assegurar que cada lote de substância ativa (biológica) ou medicamento foi fabricado e verificado em conformidade com as leis em vigor e de

---

<sup>51</sup> Para a UE/EEE, tal como referido na Diretiva 2002/98/EC (Art. 3c)

<sup>52</sup> Para a UE/EEE, como estabelecido no Anexo da Diretiva 2005/62/EC

<sup>53</sup> Para a UE/EEE, tal como referido na Diretiva 2001/83/EC (Art. 1 N° 10)

<sup>54</sup> Para a UE/EEE, tal como referido na Diretiva 2001/83/EC (Anexo I, Parte III, N° 1.1.a)

<sup>55</sup> Para a UE/EEE, segundo a terminologia da Diretiva 2005/62/EC

acordo com as especificações e/ou requisitos de registro. O PR é equivalente ao termo da UE “Pessoa qualificada”<sup>56</sup>.

### **Pessoa Responsável (PR) pelo banco de sangue**

Uma pessoa responsável por garantir que cada unidade de sangue ou componentes do sangue tenha sido coletada e testada, processada, armazenada e distribuída de acordo com as leis em vigor. Este termo é equivalente ao termo da EU, a saber, “Pessoa Responsável”<sup>57</sup>.

### **Contrato de Programa de fracionamento**

Este é um contrato de fracionamento em uma planta nacional de um fracionador/fabricante, usando matéria-prima de outros países e fabricando produtos não destinados ao mercado nacional.

## **1. ESCOPO**

- 1.1 As disposições do presente anexo aplicam-se aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, fracionados ou importados para o país. O Anexo aplica-se também aos materiais de partida (por exemplo, plasma humano) para estes produtos. Em conformidade com a legislação nacional<sup>58</sup> os requisitos poderão aplicar-se também a derivados estáveis de sangue humano ou plasma humano (por exemplo, albumina) incorporados em dispositivos médicos.
- 1.2 O presente Anexo define os requisitos específicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para a coleta, processamento, armazenamento e transporte de plasma humano utilizado para fracionamento e para a fabricação de medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano.
- 1.3 O Anexo trata de disposições específicas para quando as matérias-primas são importadas de outros países e de contratos de programas de fracionamento para outros países.
- 1.4 O Anexo não se aplica aos componentes sanguíneos destinados à transfusão.

## **2. PRINCÍPIOS**

- 2.1 Os medicamentos derivados do sangue ou plasma humano (e das suas substâncias ativas utilizadas comas matérias-primas) deverão cumprir os princípios e diretrizes de Boas Práticas de Fabricação<sup>59</sup> bem como a autorização de introdução ao mercado. Esses são considerados produtos medicinais biológicos e os materiais de partida incluem substâncias biológicas, tais como células ou fluidos (incluindo sangue ou plasma) de origem humana. Certas características especiais surgem da natureza biológica do material de

---

<sup>56</sup> Para a UE/EEE, vide o artigo 48 da Diretiva 2001/83/CE e o artigo 52 da Diretiva 2001/82/CE.

<sup>57</sup> Para a UE/EEE, vide o artigo 9 da Diretiva 2002/98/EC.

<sup>58</sup> Para a UE/EEE, como definido na Diretiva 2003/63/EC

<sup>59</sup> Para a UE/EEE isto foi estabelecido na Diretiva 2003/94/CE da Comissão e nas Diretrizes da UE sobre as BPF, publicadas pela Comissão Europeia.

origem. Por exemplo, agentes transmissores de doenças, especialmente vírus, poderão contaminar o material de origem. A qualidade e a segurança desses produtos dependem, portanto, do controle dos materiais de origem e sua origem, bem como nos procedimentos de fabricação posteriores, incluindo testes de marcadores infecciosos, remoção viral e inativação viral.

- 2.2 Em princípio, as substâncias ativas utilizadas como material de partida para medicamentos deverão respeitar os princípios e diretrizes das boas práticas de fabricação (vide 2.1). Para material de partida derivados do sangue humano e plasma nacionais<sup>60</sup> ou requisitos internacionais para os bancos de sangue envolvidos na coleta, preparação e testes deverão ser seguidos. A coleta, preparação e testes deverão ser realizados de acordo com um sistema de qualidade apropriado<sup>61</sup> e para os quais padrões e especificações são definidos. Além disso, os<sup>62</sup> requisitos nacionais e internacionais sobre rastreabilidade, reações adversas graves e notificações de eventos adversos sérios do doador ao receptor deverão ser aplicadas. É feita referência às diretrizes internacionais, conforme definido no adendo. Além disso, as monografias de farmacopeia relevante<sup>63</sup> deverão ser observadas.
- 2.3 As matérias-primas para a fabricação de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano importados de outros países e destinadas a serem utilizadas ou distribuídas dentro do país deverão satisfazer as normas nacionais<sup>64</sup>.
- 2.4 No caso de contratos de programas de fracionamento, os materiais de partida importados de outros países deverão obedecer aos requisitos de qualidade e segurança nacionais ou equivalentes<sup>65</sup> para os componentes do sangue. As atividades realizadas no país deverão cumprir integralmente as BPF. Deve-se dar atenção às normas e especificações nacionais<sup>66</sup> relativa a um sistema de qualidade para os estabelecimentos de sangue, aos requisitos de rastreabilidade e à notificação de reações e incidentes adversos graves e às diretrizes e recomendações pertinentes da OMS, enumeradas no adendo.
- 2.5 Todos os passos subsequentes após a coleta e o teste (por exemplo, o processamento (incluindo separação), congelamento, armazenamento e transporte para o fabricante) deverão, portanto, ser feitos de acordo com os

---

<sup>60</sup> O requisito UE/EEE para a coleta e testes se encontram definidos na Diretiva 2002/98/CE.

<sup>61</sup> As normas e especificações UE/EEE, para os sistemas de qualidade, se encontram definidas no anexo da Diretiva 2005/62/CE e interpretadas nas diretrizes relativas às boas práticas referidas no n.º 2 do artigo 2 da Diretiva 2005/62/CE.

<sup>62</sup> Os requisitos da UE/EEE sobre rastreabilidade, reações adversas graves e notificações de eventos adversos graves, estão definidos na Diretiva 2005/61/CE.

<sup>63</sup> Para a UE/EEE, trata-se da Farmacopeia Europeia, tal como definida na Diretiva 2002/98/CE.

<sup>64</sup> Para a UE/EEE, estas normas são equivalentes às normas comunitárias e às especificações relativas a um sistema de qualidade dos serviços de sangue, tal como previsto na Diretiva 2005/62/CE da Comissão (considerando 6; artigo 2(3)), da rastreabilidade e da reação adversa grave e nos requisitos de notificação de ocorrências adversos graves, estabelecidos na Diretiva 2005/61/CE da Comissão (considerando 5; artigo 7) e nos requisitos técnicos relativos ao sangue e aos componentes sanguíneos previstos na Diretiva 2004/33/CE da Comissão (considerando 4; item 2.3 do anexo V).

<sup>65</sup> Para a UE/EEE, é feita referência aos requisitos de qualidade e segurança estabelecidos na Diretiva 2002/98/CE e no Anexo V da Diretiva 2004/33/CE.

<sup>66</sup> Para a UE / EEE, devem ser levadas em consideração as normas e especificações comunitárias relativas a um sistema de qualidade dos serviços de sangue estabelecido na Diretiva 2005/62/CE da Comissão e os requisitos de rastreabilidade e notificação de reações e incidentes adversos graves, conforme estabelecido pela Diretiva 2005/61/CE da Comissão.

princípios e diretrizes das Boas Práticas de Fabricação<sup>67</sup>. Normalmente, essas atividades seriam realizadas sob a responsabilidade de uma Pessoa Responsável em um estabelecimento com uma autorização de fabricação. Onde ocorrem etapas específicas de processamento em relação ao plasma para o fracionamento num estabelecimento de sangue, a nomeação específica de uma Pessoa Responsável pode, no entanto, não ser proporcional, dada a presença e responsabilidade de uma Pessoa Responsável do estabelecimento de sangue. Para resolver esta situação particular e para garantir que as responsabilidades legais da Pessoa Responsável sejam adequadamente tratadas, o fabricante/planta de fracionamento deverá estabelecer um contrato em conformidade com o Capítulo 7 do Guia das BPF com o estabelecimento de sangue que define as respectivas responsabilidades e os requisitos detalhados, a fim de garantir a conformidade. A Pessoa Responsável do estabelecimento de sangue e a Pessoa Responsável da unidade de fracionamento/fabricação (ver 3.5) deverão estar envolvidas na elaboração deste contrato. A Pessoa Responsável deverá assegurar que as auditorias sejam realizadas para confirmar que o serviço do estabelecimento de sangue está em conformidade com o contrato.

- 2.6 Dependendo da legislação nacional, os requisitos específicos para documentação e outras disposições relativas às matérias-primas de medicamentos derivados de plasma estão definidos no Plasma Master File..

### **3. GESTÃO DA QUALIDADE**

- 3.1 A gestão da qualidade deverá reger todas as etapas, desde a seleção dos doadores no estabelecimento de sangue até a entrega do produto acabado pelo fabricante do produto acabado. A rastreabilidade de cada doação até e inclusive a entrega de plasma à planta de fracionamento deverá ser assegurada pelo estabelecimento de sangue através de procedimentos precisos de identificação, manutenção de registros e um sistema de etiquetagem apropriado de acordo com os requisitos da legislação nacional<sup>68</sup> ou internacional, e deverá ser mantido durante a fabricação e distribuição de produtos finais pelo fabricante.

- 3.2 O sangue ou plasma utilizado como matéria-prima para a fabricação de medicamentos deverá ser coletado e tratado pelos estabelecimentos de sangue e ensaiado em laboratórios que apliquem sistemas de qualidade em conformidade com as normas da legislação nacional<sup>69</sup> ou internacional. É feita referência aos documentos listados no anexo. Os estabelecimentos de sangue deverão ser autorizados e sujeitos a inspeções regulares por uma autoridade nacional competente<sup>70</sup>. Os contratos dos programas de fracionamento têm de ser notificados à autoridade competente pelo fabricante<sup>71</sup>.

---

<sup>67</sup> Para a UE/EEE, os requisitos da Diretiva 2001/83/CE se aplicam.

<sup>68</sup> Para a UE/EEE é feita referência à Diretiva 2005/61/CE e da Diretiva 2005/62/CE.

<sup>69</sup> Para a UE/EEE é feita referência à Diretiva 2005/62/CE.

<sup>70</sup> Para a UE/EEE, é tal como referido na Diretiva 2002/98/EC

<sup>71</sup> Para a UE/EEE, é a autoridade competente, tal como referido na Diretiva 2001/83/EC.

- 3.3 Se o plasma for importado de outros países, só deverá ser comprado de fornecedores aprovados (por exemplo, bancos de sangue, incluindo armazéns externos). Eles deverão ser nomeados nas especificações para matérias-primas conforme definido pela planta/fabricante de fracionamento e aceitos pela autoridade competente (por exemplo, após uma inspeção) do país importador e pela Pessoa Responsável da planta de fracionamento de importação. A certificação e liberação de plasma (plasma para fracionamento) com as matérias-primas é mencionada na seção 6.8.
- 3.4 A qualificação do fornecedor, incluindo auditorias, deverá ser realizada pela planta de fracionamento/fabricante do produto acabado, incluindo o laboratório de teste, de acordo com procedimentos escritos. A requalificação de fornecedores deverá ser realizada em intervalos regulares, levando em consideração uma abordagem baseada no risco.
- 3.5 A planta de fracionamento/fabricante do produto acabado deverá estabelecer contratos escritos com os estabelecimentos de fornecimento de sangue. No mínimo, os seguintes aspectos-chave deverão ser abordados: - definição de funções e respectivas responsabilidades;
- sistema de qualidade e requisitos de documentação
  - critérios de seleção e testes do doador
  - requisitos para a separação do sangue em componentes do sangue/plasma
  - congelamento de plasma
  - armazenamento e transporte de plasma
  - rastreabilidade e informação pós-doação/coleta (incluindo eventos adversos).
- Os resultados dos testes de todas as unidades fornecidas pelo serviço de sangue deverão ser disponibilizados para a planta de fracionamento/fabricante do medicamento. Além disso, qualquer etapa de fracionamento subcontratada deverá ser definida em um contrato escrito.
- 3.6 Um sistema formal de controle de mudanças deverá estar implementado para planejar, avaliar e documentar todas as mudanças que possam afetar a qualidade ou a segurança dos produtos, ou a rastreabilidade. O impacto potencial das mudanças propostas deverá ser avaliado. A necessidade de testes e validação adicionais, especialmente etapas de inativação e remoção viral, deverá ser determinada.
- 3.7 Deverá haver uma estratégia de segurança adequada para minimizar o risco de agentes infecciosos e agentes infecciosos emergentes. Esta estratégia deverá envolver uma avaliação de risco que:
- define um holding time (tempo de quarentena interno) antes de processar o plasma, ou seja, remover as unidades de referência<sup>72</sup>.
  - considera todos os aspectos da redução viral e/ou teste de agentes infecciosos ou substitutos.

---

<sup>72</sup> Unidades de plasma doadas por doadores durante um período definido (como definido numa base nacional / UE) antes de se verificar que uma doação de um doador de alto risco deveria ter sido excluída do processamento, como, por exemplo, devido a um resultado de teste positivo.



- considera as capacidades de redução de vírus, o tamanho do *pool* e outros aspectos relevantes dos processos de fabricação.

## 4. RASTREABILIDADE E MEDIDAS PÓS-COLETA

4.1 Deve existir um sistema que permita rastrear cada doação, desde o doador e a doação, passando pelo estabelecimento de sangue até o lote de medicamentos e vice-versa.

4.2 Responsabilidades pela rastreabilidade do produto deverão ser definidas (não deverá haver brechas):

- do doador e da doação no estabelecimento de sangue para a planta de fracionamento (esta é da responsabilidade do PR do estabelecimento de sangue);
- da planta de fracionamento ao fabricante do medicamento e a qualquer instalação secundária, seja fabricante de um medicamento ou de um dispositivo médico (é da responsabilidade do PR).

4.3 Os dados necessários para a rastreabilidade completa deverão ser armazenados de acordo com a legislação nacional<sup>73</sup>.

4.4 Os contratos (como mencionado em 3.5) entre os estabelecimentos de sangue (incluindo laboratórios de teste) e a planta de fracionamento / fabricante deverão assegurar que as medidas de rastreabilidade e pós-coleta cobrem toda a cadeia desde a coleta do plasma até todos os fabricantes responsáveis pela liberação dos produtos finais.

4.5 Os estabelecimentos de sangue deverão notificar a planta de fracionamento/fabricante de qualquer evento que possa afetar a qualidade ou a segurança do produto, incluindo eventos adversos sérios e reações<sup>74</sup> e outras informações relevantes detectadas após a aceitação do doador ou liberação do plasma, como, por exemplo, dados de revisão<sup>75</sup> (informações pós-coleta). Quando a planta de fracionamento/fabricante estiver localizada em outro país, as informações deverão ser encaminhadas ao fabricante responsável pela liberação no país de qualquer produto fabricado a partir do plasma em questão. Em ambos os casos, se for relevante para a qualidade ou segurança do produto final, esta informação deverá ser enviada à autoridade competente<sup>76</sup> responsável pela planta de fracionamento /fabricante, conforme exigido pela legislação nacional.

---

<sup>73</sup> Para um UE/EEE, isto se deu por pelo menos 30 anos, de acordo com o Artigo 4 da Diretiva 2005/61/EC e o Artigo 14 da Diretiva 2002/98/EC. Ambas as diretivas estão relacionadas com o artigo 109 da Diretiva 2001/83/CE, definindo regras específicas para os medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos.

<sup>74</sup> Para a UE/EEE, é feita referência na Parte A do Anexo II e na Parte A do Anexo III da Diretiva 2005/61/CE.

<sup>75</sup> Informações que aparecem se uma doação posterior de um doador, anteriormente negativo para marcadores virais, for considerada positiva para qualquer um dos marcadores virais ou quaisquer outros fatores de risco, que possam levar a uma infecção viral.

<sup>76</sup> Para a UE/EEE, esta é a autoridade competente, tal como referido na Diretiva 2001/83/EC.

- 4.6 O procedimento de notificação descrito no ponto 4.5 também se aplica quando a inspeção de um estabelecimento de sangue por uma autoridade competente levar à revogação de uma licença/certificado/aprovação existente.
- 4.7 A gestão da informação pós-coleta deverá ser descrita nos procedimentos operacionais padrão e tendo em consideração as obrigações e procedimentos para informar as autoridades competentes. Medidas pós-coleta deverão ser disponibilizados conforme definido nas recomendações internacionais nacionais ou relevantes<sup>77</sup>.

O estabelecimento de sangue e o fracionamento / fabricante deverão informar um ao outro se, após a doação:

- Verifica-se que o doador não cumpriu os critérios de saúde relevantes do doador;
- Uma doação subsequente de um doador anteriormente negativo para marcadores virais é considerada positiva para qualquer um dos marcadores virais;
- Descobriu-se que o teste para marcadores virais não foi realizado de acordo com os procedimentos acordados;
- O doador desenvolveu uma doença infecciosa causada por um agente potencialmente transmissível por produtos derivados do plasma (HBV, HCV, HAV e outros vírus da hepatite não A, não B, não C, VIH-1 e 2 e outros agentes à luz do conhecimento atual);
- O doador desenvolve a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ ou vCJD);
- O receptor de sangue ou de um componente sanguíneo desenvolve uma infecção pós-transfusional que implica ou pode ser rastreada até ao doador.

No caso de qualquer um dos itens acima, uma reavaliação da documentação do lote deverá sempre ser realizada. A necessidade de retirada de determinado lote deverá ser cuidadosamente considerada, levando em consideração critérios como o agente transmissível envolvido, o tamanho do pool, o período de tempo entre doação e soroconversão, a natureza do produto e seu método de fabricação.

## 5. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

- 5.1 A fim de minimizar a contaminação microbiológica ou a introdução de material estranho no plasma, o descongelamento e o agrupamento das unidades de plasma deverão ser efetuados numa área em conformidade com, pelo menos, os requisitos de Grau D definidos no Anexo 1 do Guia GMP/BPF PIC/S. Roupas apropriadas deverão ser usadas, incluindo máscaras e luvas. Todas as outras manipulações abertas durante o processo de fabricação deverão ser feitas sob condições em conformidade com os requisitos apropriados do Anexo 1 do Guia BPF PIC/S.

---

<sup>77</sup> Para a UE/EEE, é feita referência à "Nota de Orientações sobre Medicamentos Derivados do Plasma", na versão atual adotada pelo Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) e publicada pela Agência Europeia de Medicamentos, na versão atual, na data de publicação: CPMP/BWP/269/95.

- 5.2 A monitoração ambiental deverá ser realizada regularmente, especialmente durante a "abertura" de recipientes de plasma, e durante os processos posteriores de descongelação e formação de *pools*, em conformidade com o Anexo 1 do Guia BPF PIC/S.
- 5.3 Na produção de medicamentos derivados de plasma, são utilizados procedimentos adequados de inativação ou remoção viral e deverão ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada de produtos tratados com produtos não tratados. Instalações e equipamentos dedicados e distintos deverão ser usados para etapas de fabricação antes e depois do tratamento de inativação viral.
- 5.4 Para evitar que fabricação de rotina seja colocada em risco de contaminação por vírus usados durante estudos de validação, a validação de métodos para redução de vírus não deverá ser realizada em instalações de produção. A validação deverá ser realizada de acordo com as recomendações internacionais<sup>78</sup>.

## 6. FABRICAÇÃO

### Matéria-prima

- 6.1 As matérias-primas deverão atender os requisitos de todas as monografias relevantes da Farmacopeia relevante e as condições estabelecidas no respectivo dossiê de autorização de introdução ao mercado (incluindo o Arquivo Mestre de Plasma, se aplicável). Estes requisitos deverão ser definidos no contrato escrito (vide o item 3.5) entre o banco de sangue e a fábrica/fabricante do fracionamento e controlados através do sistema de qualidade.
- 6.2. A matéria-prima importada para programas de fracionamento de contrato deverá atender os requisitos especificados no item 2.4.
- 6.3 Dependendo do tipo de coleta (ou seja, coleta de sangue total ou aférese automatizada), diferentes etapas de processamento poderão ser necessárias. Todas as etapas de processamento (por exemplo, centrifugação e/ou separação, amostragem, etiquetagem, congelamento) deverão ser definidas em procedimentos escritos.
- 6.4 Quaisquer confusões de unidades e de amostras, especialmente durante a rotulagem, bem como qualquer contaminação, como, por exemplo, cortar os segmentos do tubo/velar os recipientes, devem ser evitadas.
- 6.5 O congelamento é um passo crucial para a recuperação de proteínas que são instáveis no plasma, como, por exemplo, os fatores coagulantes. Portanto, o congelamento deverá ser efetuado o mais rapidamente possível após a coleta

---

<sup>78</sup> Para a UE/EEE, é feita referência à "Nota para Orientações sobre Estudos de Validação de Vírus: O Projeto, Contribuição e Interpretação de Estudos que validam a Inativação e Remoção de Vírus" em sua versão atual, conforme adotado pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano. (CHMP) e publicado pela Agência Europeia de Medicamentos. A versão atual na data da publicação é: CHMP/BWP/268/95.

(ver monografia nº 0853 da Farmacopeia Europeia “*Plasma para fracionamento humano*” e, quando for o caso, a monografia nº 1646 “*Plasma Humano reunido e tratado para a inativação do vírus*” ou outra farmacopeia relevante), conforme um método validado.

- 6.6 O armazenamento e transporte de sangue ou plasma em qualquer estágio da cadeia de transporte para a planta de fracionamento deverá ser definido e registrado. Qualquer desvio da temperatura definida deverá ser notificado à planta de fracionamento. Equipamentos qualificados e procedimentos validados deverão ser usados.

### **Certificação/liberação de plasma para fracionamento como matéria-prima**

- 6.7 O plasma para fracionamento só deverá ser liberado a partir de um estado de quarentena, através de sistemas e procedimentos que assegurem a qualidade necessária para a fabricação do produto acabado. Deve ser distribuído apenas para a planta/fabricante de fracionamento de plasma após ter sido documentado pela Pessoa Responsável do serviço de hemoterapia (ou no caso de coleta de sangue/plasma em outros países por uma pessoa com responsabilidades e qualificações equivalentes), certificando que o plasma para o fracionamento obedece aos requisitos e especificações definidos nos respectivos contratos escritos e que todas as etapas foram executadas de acordo com as Boas Práticas e as Diretrizes das BPF, conforme apropriado.

- 6.8 Ao entrar na planta de fracionamento, as unidades de plasma deverão ser liberadas para fracionamento sob a responsabilidade da Pessoa Responsável. A Pessoa Responsável deverá confirmar que o plasma atende os requisitos de todas as monografias pertinentes e as condições estabelecidas no respectivo dossiê de autorização de introdução ao mercado (incluindo o dossiê principal de plasma, se aplicável) ou, no caso de plasma a ser usado para programas de fracionamento por contrato, com os requisitos especificados no item 2.4.

### **Processamento do plasma para fracionamento**

- 6.9 As etapas utilizadas no processo de fracionamento variam de acordo com o produto e fabricante e geralmente incluem alguns procedimentos de fracionamento/fabricação, alguns dos quais podem contribuir com a inativação e/ou remoção de contaminação potencial.
- 6.10 Requerimentos para os processos de pooling, pool de amostragem e fracionamento/purificação e inativação/remoção do vírus devem ser definidos e seguidos minuciosamente.
- 6.11 Os métodos utilizados no processo de inativação viral deverão ser realizados com adesão rigorosa aos procedimentos validados e em conformidade com os métodos utilizados nos estudos de validação de vírus. A pesquisa detalhada das falhas nos procedimentos de inativação do vírus deverá ser realizada. A adesão ao processo de produção validado é especialmente importante nos procedimentos de redução de vírus, pois qualquer desvio pode resultar em um risco de segurança para o produto final. Os procedimentos que levam esse risco em consideração deverão estar em vigor.

- 6.12 Qualquer reprocessamento ou retrabalho só pode ser executado depois de realizado um exercício de gestão de risco da qualidade e usando as etapas de processamento, conforme definido na autorização de comercialização relevante.
- 6.13 Um sistema para segregar/distinguir claramente entre produtos ou intermediários que sofreram um processo de redução de vírus, daqueles que não o fizeram, deverá estar em vigor.
- 6.14 Dependendo do resultado de um processo de gestão de risco completo (levando em consideração possíveis diferenças na epidemiologia), a produção em campanhas incluindo segregação clara e procedimentos de limpeza validados definidos deverá ser adotada quando o plasma/intermediários de diferentes origens forem processados na mesma planta. A exigência de tais medidas deverá basear-se em recomendações internacionais<sup>79</sup>. O processo de gestão de riscos deverá considerar se é necessário usar equipamentos dedicados no caso de contrato de programas de fracionamento.
- 6.15 Para produtos intermediários destinados a serem armazenados, um prazo de validade deverá ser definido com base em dados de estabilidade.
- 6.16 O armazenamento e o transporte de medicamentos intermediários e acabados em qualquer estágio da cadeia de transporte deverão ser especificados e registrados. Equipamentos qualificados e procedimentos validados deverão ser empregados.

## **7. CONTROLE DE QUALIDADE**

- 7.1 Os requisitos de testes para vírus ou outros agentes infecciosos deverão ser considerados à luz do conhecimento emergente sobre agentes infecciosos e da disponibilidade de métodos de testes apropriados e validados.
- 7.2 O primeiro *pool* de plasma homogêneo (por exemplo, após a separação do crioprecipitado do *pool* de plasma) deverá ser testado por meio do uso de métodos de testes validados de sensibilidade e especificidade adequadas, de acordo com as monografias pertinentes da Farmacopeia<sup>80</sup>.

## **8. LIBERAÇÃO DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E ACABADOS**

- 8.1 Apenas os lotes derivados de conjuntos de plasmas testados e considerados negativos para marcadores de vírus/anticorpos e encontrados em conformidade com as monografias pertinentes da Farmacopeia, incluindo quaisquer limites específicos de corte de vírus, e com as especificações aprovadas (por exemplo, Arquivo Mestre de Plasma, se aplicável) deverão ser liberados.
- 8.2 A liberação de intermediários destinados a processamento interno adicional ou a entrega a um local diferente e a liberação de produtos acabados deverá ser

---

<sup>79</sup> Para a UE/EEE, deve-se consultar a Diretriz sobre Dados Epidemiológicos acerca de Infecções Transmissíveis pelo Sangue, EMEA/CPMP/BWP/125/04.

<sup>80</sup> Para a UE/EEE, é feita referência às monografias pertinentes da Farmacopeia Europeia (ex. N.º. 0853).

realizada pela Pessoa Responsável e de acordo com a autorização de comercialização aprovada.

- 8.3. A liberação de produtos intermediários e finais usados em programas de fracionamento de contrato deverá ser realizada pela Pessoa Responsável com base em padrões acordados com o contratado e em conformidade com os padrões PIC/S BPF.

## 9. RETENÇÃO DE AMOSTRAS DE *POOL* DE PLASMA

Um *pool* de plasma pode ser usado para fabricar mais de um lote e/ou produto. As amostras de retenção e os registos correspondentes de cada conjunto deverão ser mantidos durante, pelo menos, um ano após a data de expiração do medicamento acabado, com o período de validade mais longo derivado do *pool*.

## 10. DESCARTE DE RESÍDUOS

Deverá haver procedimentos escritos para o armazenamento e descarte seguro e documentado de itens descartáveis e rejeitados (por exemplo, unidades contaminadas, unidades de doadores infectados, produtos fora de uso, plasma, intermediários ou acabados).

## ADENDO

A listagem de adendos enumera as diretivas e diretrizes específicas da UE que fornecem orientações adicionais sobre tópicos específicos ou que deverão ser implementadas pelos Estados-Membros da UE/EEE.

### Adendo

A) Os Estados-Membros da UE/EEE foram obrigados a implementar as seguintes diretivas e orientações:

1. para coleta e teste de sangue e componentes sanguíneos:

Diretiva/Diretrizes	Título	Escopo
Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho	Estabelecimento de normas de qualidade e segurança para a coleta, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos, que altera a Diretiva 2001/83/CE.	Art.2 Define padrões de qualidade e segurança para a coleta e teste de sangue humano e de componentes sanguíneos, qualquer que seja sua finalidade, e para seu processamento, armazenamento e distribuição quando destinados a transfusão.

Diretiva 2004/33/CE da Comissão	Que aplica a Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere a certos requisitos técnicos relativos ao sangue e aos componentes sanguíneos	Define a prestação de informação aos doadores potenciais e a informação exigida aos doadores (Partes A e B, Anexo II), elegibilidade dos doadores (Anexo III), condições de armazenamento, transporte e distribuição de sangue e componentes sanguíneos (Anexo IV), bem como requisitos de qualidade e segurança para o sangue e os componentes sanguíneos (Anexo V).
Diretiva 2005/61/CE da Comissão	Aplicação da Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito aos requisitos de rastreabilidade e à notificação de reações e incidentes adversos graves.	Define os requisitos de rastreabilidade para os bancos de sangue, doadores, sangue e componentes sanguíneos e para o destino final de cada unidade, qualquer que seja a finalidade pretendida. Define ainda os requisitos de notificação no caso de eventos adversos graves e reações.
Diretiva 2005/62/CE da Comissão	Aplicação da Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita às normas e especificações comunitárias relativas ao sistema de qualidade dos bancos de sangue.	Define a implementação de normas e especificações do sistema da qualidade, tal como referido no artigo 47 da Diretiva 2001/83/CE.

2. para a coleta e submissão regulatória de dados/informações relativos ao plasma para fracionamento:

<b>Diretiva/Diretrizes</b>	<b>Título</b>	<b>Escopo</b>
Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho	Sobre o Código Comunitário, relativo aos medicamentos para uso humano.	Art. 2 Medicamentos para uso humano destinados a serem colocados no mercado nos Estados-Membros e preparados industrialmente ou por um método que envolva um processo industrial, abrangendo medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos.
Diretiva 2003/63/CE da Comissão	Alterando a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano; alterando o anexo relativo à documentação dos medicamentos.	

Diretiva 2003/94/CE da Comissão	Estabelecendo os princípios e diretrizes das boas práticas de fabricação de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.	Art. 1 Princípios e diretrizes das boas práticas de fabricação de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.
Diretrizes da UE para Boas Práticas de Fabricação	Dando interpretação sobre os princípios e diretrizes sobre BPF.	
EMA/CHMP/BWP/37 94/03 Rev.1, 15. nov. 2006	Diretriz sobre os Requisitos de Dados Científicos para um Arquivo Mestre de Plasma (PMF) Revisão 1.	
EMA/CPMP/BWP/12 5/04 Diretriz da EMA	Diretriz sobre Dados Epidemiológicos referentes a Infecções Transmissíveis ao Sangue	

B. Outros documentos pertinentes:

<b>Documento</b>	<b>Título</b>	<b>Escopo</b>
PE 005	Guia BPF PIC/S para bancos de sangue	Orientações para BPF referente a bancos de sangue
Recomendação nº R (95) 15 (Conselho da Europa)	Guia para a preparação, uso e garantia de qualidade dos componentes do sangue	
Série de Relatório Técnico da OMS No. 941, 2007; Anexo 4	Recomendações da OMS para a produção, controle e regulação do plasma humano para fracionamento	Orientações sobre a produção, controle e regulamentação do plasma humano para fracionamento, adotada pela 56ª reunião do Comitê de Especialistas em Padronização Biológica da OMS, 24 a 28 de outubro de 2005
Série de Relatório Técnico da OMS da Organização Mundial da Saúde No. 961, 2011; Anexo 4	Diretrizes da OMS sobre Boas Práticas de Fabricação para bancos de sangue	

Deve ser feita referência às últimas revisões destes documentos para orientações atuais.

---



## **ANEXO 15**

# **QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO**

## **PRINCÍPIO**

O presente anexo descreve os princípios de qualificação e validação aplicáveis às instalações, equipamentos, serviços e processos utilizados na fabricação de medicamentos e pode também ser utilizado como orientação facultativa complementar para substâncias ativas sem introdução de requisitos adicionais à parte II. É um requisito de BPF que os fabricantes controlem os aspectos cruciais de suas operações específicas por meio de qualificação e validação durante o ciclo de vida útil do produto e do processo. Quaisquer mudanças planejadas nas instalações, equipamentos, utilidades e processos, que possam afetar a qualidade do produto, deverão ser formalmente documentadas e o impacto no status validado ou na estratégia de controle deverá ser avaliado. Os sistemas informatizados utilizados na fabricação de medicamentos também deverão ser validados de acordo com os requisitos do anexo 11. Os conceitos e orientações pertinentes apresentados no ICH Q8, Q9, Q10 e Q11 também deverão ser levadas em consideração.

## **GERAL**

Uma abordagem de gestão dos riscos à qualidade deverá ser aplicada ao longo de todo o ciclo de vida útil de um medicamento. Como parte de um sistema de gestão de risco de qualidade, as decisões sobre o escopo e a extensão da qualificação e validação deverão se basear em uma avaliação de risco justificada e documentada das instalações, equipamentos, utilidades e processos. A validação retrospectiva não é mais considerada uma abordagem aceitável.

Dados de apoio à qualificação e/ou estudos de validação que foram obtidos de fontes fora dos próprios programas do fabricante poderão ser utilizados desde que esta abordagem tenha sido justificada e que haja uma garantia adequada de que os controles estavam em vigor durante a aquisição desses dados.

## **1. ORGANIZAÇÃO E PLANEJAMENTO PARA QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO**

1.1 Todas as atividades de qualificação e validação deverão ser planejadas e levar em consideração o ciclo de vida útil das instalações, equipamentos, utilidades, processos e produtos.

- 1.2 As atividades de qualificação e validação deverão ser realizadas somente por pessoal adequadamente treinado, que siga os procedimentos aprovados.
- 1.3 O pessoal de qualificação/validação deverá emitir relatórios, conforme definido no sistema de qualidade farmacêutica, embora isso possa não ser necessariamente uma função da gestão da qualidade ou de garantia da qualidade. No entanto, deverá haver a supervisão da qualidade apropriada durante todo o ciclo de vida útil da validação.
- 1.4 Os principais elementos do programa de qualificação e validação do local deverão ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação (PMV) ou documento equivalente.
- 1.5 O documento PMV ou equivalente deverá definir o sistema de qualificação/validação e incluir ou referenciar informações sobre, pelo menos, os seguintes itens:
  - i. Política de qualificação e validação;
  - ii. A estrutura organizacional, incluindo funções e responsabilidades para atividades de qualificação e validação;
  - iii. Resumo das instalações, equipamentos, sistemas, processos no local e o status de qualificação e validação;
  - iv. Controle de alterações e gestão de desvios para qualificação e validação;
  - v. Orientação sobre o desenvolvimento de critérios de aceitação;
  - vi. Referências a documentos existentes;
  - vii. A estratégia de qualificação e validação, incluindo a requalificação, quando aplicável.
- 1.6 Para projetos grandes e complexos, o planejamento assume importância adicional e planos de validação separados poderão aumentar a clareza
- 1.7 Uma abordagem da gestão de riscos à qualidade deverá ser usada para atividades de qualificação e validação. À luz do aumento do conhecimento e compreensão de quaisquer alterações durante a fase do projeto ou durante a produção comercial, as avaliações de risco deverão ser repetidas, conforme necessário. A forma como as avaliações de risco são utilizadas para apoiar as atividades de qualificação e validação deverá ser claramente documentada.
- 1.8 Verificações apropriadas deverão ser incorporadas ao trabalho de qualificação e validação para assegurar a integridade de todos os dados obtidos.

## **2. DOCUMENTAÇÃO, INCLUINDO O PMV**

- 2.1 Boas práticas de documentação são importantes para apoiar a gestão do conhecimento ao longo do ciclo de vida útil do produto.
- 2.2 Todos os documentos gerados durante a qualificação e validação deverão ser aprovados e autorizados por pessoal apropriado, conforme definido no sistema de qualidade farmacêutica.
- 2.3 A inter-relação entre documentos em projetos complexos de validação deverá ser claramente definida.
- 2.4 Deverão ser preparados protocolos de validação que definam os sistemas, atributos e parâmetros cruciais e os critérios de aceitação associados.
- 2.5 Os documentos de qualificação poderão ser combinados em conjunto, quando apropriado, como, por exemplo, a qualificação de instalação (QI) e a qualificação operacional (QO).
- 2.6 Sempre que os protocolos de validação e outra documentação forem fornecidos por terceiros que forneçam serviços de validação, o pessoal apropriado no local de fabricação deverá confirmar a adequação e a conformidade com os procedimentos internos antes da aprovação. Os protocolos do fornecedor poderão ser complementados por protocolos adicionais de documentação/testes antes do uso.
- 2.7 Quaisquer alterações significativas ao protocolo aprovado durante a execução, por exemplo critérios de aceitação, parâmetros operacionais, etc., deverão ser documentados como um desvio, sendo cientificamente justificados.
- 2.8 Os resultados que não atenderem aos critérios de aceitação pré-definidos deverão ser registrados como um desvio e ser totalmente investigados de acordo com os procedimentos locais. Quaisquer implicações para a validação deverão ser discutidas no relatório.
- 2.9 A revisão e as conclusões da validação deverão ser relatadas e os resultados obtidos deverão ser resumidos em relação aos critérios de aceitação. Quaisquer alterações posteriores aos critérios de aceitação deverão ser cientificamente justificadas e uma recomendação final deverá ser feita quanto ao resultado da validação.
- 2.10 Uma liberação formal para a próxima etapa do processo de qualificação e validação deverá ser autorizada pelo pessoal responsável, como parte da aprovação do relatório de validação ou como um documento de resumo à parte. A aprovação condicional para prosseguir para a próxima etapa de qualificação poderá ser dada quando certos critérios de aceitação ou desvios não tiverem sido totalmente abordados e houver uma avaliação documentada de que não há um impacto significativo na próxima atividade.

### **3. FASES DE QUALIFICAÇÃO PARA EQUIPAMENTOS, INSTALAÇÕES, UTILIDADES E SISTEMAS.**

3.1 As atividades de qualificação deverão considerar todos os estágios, desde o desenvolvimento inicial da especificação de requisitos do usuário até o fim do uso do equipamento, instalação, utilitário ou sistema. As principais etapas e alguns critérios sugeridos (embora isso dependa de circunstâncias individuais do projeto e possam ser diferentes) que poderiam ser incluídos em cada estágio são indicados abaixo:

#### **Especificação de requisitos do usuário (ERU)**

3.2 A especificação para equipamentos, instalações, utilidades ou sistemas deverá ser definida em uma ERU e/ou uma especificação funcional. Os elementos essenciais da qualidade precisam ser incorporados nesta fase e qualquer risco de BPF deverá ser mitigado a um nível aceitável. O ERU deverá ser um ponto de referência ao longo do ciclo de vida útil de validação.

#### **Qualificação do *Design* (QD)**

3.3 O próximo elemento na qualificação de equipamentos, instalações, utilitários ou sistemas é o QD, onde a conformidade do projeto com as BPF deverão ser demonstradas e documentadas. Os requisitos da especificação de requisitos do usuário deverão ser verificados durante a qualificação do projeto.

#### **Teste de aceitação de fábrica (TAF)/Teste de aceitação do local (TAL)**

3.4 Equipamentos, especialmente se incorporando uma tecnologia nova ou complexa, poderão ser avaliados, se for o caso, no fornecedor, antes da entrega.

3.5 Antes da instalação, o equipamento deverá ser confirmado como estando em conformidade com as especificações funcionais/de ERU no local do fornecedor, se aplicável.

3.6 Quando apropriado e justificado, a revisão da documentação e alguns testes poderão ser realizados no TAF ou em outros estágios, sem a necessidade de repetir no local em QI/QO, se for possível demonstrar que a funcionalidade não é afetada pelo transporte e instalação.

3.7 O TAF pode ser complementado pela execução de um TAL após o recebimento do equipamento no local de fabricação.

#### **Qualificação da instalação (QI)**

3.8 O QI deverá ser executado em equipamentos, instalações, utilitários ou sistemas.

3.9 O QI deverá incluir, mas não se limitando, aos seguintes itens:

- i. Verificação da correta instalação de componentes, instrumentação, equipamentos, tubulações e serviços contra os desenhos e especificações de engenharia;
- ii. Verificação da instalação correta em relação a critérios pré-definidos;
- iii. Coleta e compilação de instruções de funcionamento e de trabalho do fornecedor e requisitos de manutenção;
- iv. Calibração de instrumentação;
- v. Verificação dos materiais de construção.

### **Qualificação operacional (QO)**

3.10 A QO normalmente segue a QI, mas dependendo da complexidade do equipamento, ela pode ser executada como uma combinação de Qualificação de Instalação/Operação (QIO).

3.11 A QO deverá incluir, mas não estando limitada, aos seguintes itens:

- i. Testes que foram desenvolvidos a partir do conhecimento de processos, sistemas e equipamentos para garantir que o sistema esteja operando conforme projetado;
- ii. Testes para confirmar limites operacionais superiores e inferiores e/ou condições de “pior caso”.

3.12 A conclusão de um QO bem-sucedido deverá permitir a finalização dos procedimentos padrão de operação e limpeza, treinamento do operador e requisitos de manutenção preventiva.

### **Qualificação de Desempenho (QD)**

3.13 A QD normalmente deverá seguir a conclusão bem-sucedida de QI e QO. No entanto, em alguns casos, pode ser apropriado realizá-lo em conjunto com a QO ou com a Validação de Processos.

3.14 A QD deverá incluir, mas não está limitado aos seguintes:

- i. Os testes, usando materiais de produção, substitutos qualificados ou produtos simulados comprovadamente têm comportamento equivalente sob condições normais de operação e tamanhos de lote de pior caso. A frequência de amostragem usada para confirmar o controle do processo deverá ser justificada;
- ii. Os testes deverão cobrir a faixa operacional do processo pretendido, a menos que evidências documentadas das fases de desenvolvimento confirmando que as faixas operacionais estejam disponíveis.

## 4. REQUALIFICAÇÃO

- 4.1 Equipamentos, instalações, utilidades e sistemas deverão ser avaliados em uma frequência apropriada para confirmar que eles permanecem em um estado de controle.
- 4.2 Quando a requalificação for necessária e realizada num período de tempo específico, o período deverá ser justificado e os critérios de avaliação definidos. Além disso, a possibilidade de pequenas mudanças ao longo do tempo deverá ser avaliada.

## 5. VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

### Geral

- 5.1 Os requisitos e princípios descritos nesta seção são aplicáveis à fabricação de todas as formas farmacêuticas. Eles cobrem a validação inicial de novos processos, validação posterior de processos modificados, transferências de sites e verificação de processos em andamento. Está implícito neste anexo que existe um processo robusto de desenvolvimento de produtos para permitir a validação bem-sucedida do processo.
- 5.2 A Seção 5 deverá ser usada em conjunto com as diretrizes relevantes sobre a Validação de Processos<sup>81</sup>.
  - 5.2.1 Uma diretriz sobre validação de processo destina-se a fornecer orientações sobre as informações e dados a serem fornecidos apenas na apresentação de regulamentação. No entanto, os requisitos de BPF para a validação de processo continuam durante todo o ciclo de vida útil do processo
  - 5.2.2 Essa abordagem deverá ser aplicada para vincular o desenvolvimento de produtos e processos. Isso garantirá a validação do processo de fabricação comercial e a manutenção do processo em um estado de controle durante a produção comercial de rotina.
- 5.3 Processos de manufatura poderão ser desenvolvidos usando uma abordagem tradicional ou uma abordagem de verificação contínua. No entanto, independentemente da abordagem utilizada, os processos deverão mostrar-se robustos e garantir uma qualidade de produto consistente antes de qualquer produto ser lançado no mercado. Os processos de fabricação que utilizam a abordagem tradicional deverão passar por um programa de validação prospectiva, sempre que possível, antes da certificação do produto. A validação retrospectiva não é mais uma abordagem aceitável.

---

<sup>81</sup> Na UE/EEA, vide o item EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012

- 5.4 A validação do processo de novos produtos deverá cobrir todas as forças e locais de fabricação pretendidos comercializados. O cromatograma padrão em faixas poderá ser justificado para novos produtos com base no extenso conhecimento do processo a partir do estágio de desenvolvimento, em conjunto com um programa de verificação em andamento adequado.
- 5.5 Para a validação do processo de produtos, que são transferidos de um local para outro ou dentro do mesmo local, o número de lotes de validação poderá ser reduzido pelo uso de uma abordagem de cromatograma padrão em faixas. No entanto, o conhecimento do produto existente, incluindo o conteúdo da validação anterior, deverá ser disponibilizado. Forças diferentes, tamanhos de lotes e tamanhos de embalagens/tipos de recipientes também poderão usar uma abordagem de cromatograma padrão em faixas, se justificado.
- 5.6 Para a transferência do local de produtos legados, o processo de fabricação e os controles deverão estar em conformidade com a autorização de comercialização e atender aos padrões atuais de autorização de comercialização para esse tipo de produto. Se necessário, deverão ser apresentadas variações à autorização de introdução ao mercado.
- 5.7 A validação do processo deverá estabelecer se todos os atributos de qualidade e parâmetros de processo, que são considerados importantes para garantir o estado validado e a qualidade aceitável do produto, poderão ser consistentemente atendidos pelo processo. A base pela qual os parâmetros de processo e os atributos de qualidade foram identificados como cruciais ou não cruciais deverá ser claramente documentada, levando em consideração os resultados de quaisquer atividades de avaliação de risco.
- 5.8 A rigor, os lotes fabricados para a validação do processo deverão ter o mesmo tamanho que os lotes de escala comercial pretendidos e o uso de qualquer outro tamanho de lote deverá ser justificado ou especificado em outras seções do guia GMP/BPF.
- 5.9 Equipamentos, instalações, utilidades e sistemas usados para validação de processos deverão ser qualificados. Os métodos de testes deverão ser validados para o uso pretendido.
- 5.10 Para todos os produtos, independentemente da abordagem utilizada, o conhecimento do processo de estudos de desenvolvimento ou outras fontes deverá ser acessível ao local de fabricação, a menos que se justifique o contrário, e seja a base para atividades de validação.
- 5.11 Para a validação de processos, poderão estar envolvidos lotes, produção, desenvolvimento ou outro pessoal de transferência de local. Os lotes só deverão ser fabricados por pessoal treinado de acordo com as BPF, usando a

documentação aprovada. Espera-se que o pessoal de produção esteja envolvido na fabricação de lotes de validação para facilitar a compreensão do produto.

5.12 Os fornecedores de matérias-primas essenciais e de embalagens deverão ser qualificados antes da fabricação de lotes de validação; caso contrário, uma justificativa baseada na aplicação de princípios de gestão de risco de qualidade deverá ser documentada.

5.13 É especialmente importante que o conhecimento subjacente do processo para a justificativa do espaço de projeto (se usado) e para o desenvolvimento de qualquer modelo matemático (se usado), a fim de confirmar uma estratégia de controle de processo, seja disponibilizado.

5.14 Sempre que os lotes de validação forem liberados para o mercado, isso deverá ser pré-definido. As condições sob as quais eles são produzidos deverão atender integralmente as BPF, com os critérios de aceitação de validação, com qualquer critério de verificação de processo contínuo (se usado) e com a autorização de comercialização ou de ensaio clínico.

5.15 Para o processo de validação de medicamentos experimentais (IMP), consulte o Anexo 13.

### **Validação concorrente**

5.16 Em circunstâncias excepcionais, onde há uma forte relação de benefício-risco para o paciente, pode ser aceitável não concluir um programa de validação antes do início da produção de rotina, podendo a validação concorrente vir a ser utilizada. No entanto, a decisão de realizar a validação concorrente deverá ser justificada, documentada no VMP para visibilidade e aprovada pelo pessoal autorizado.

5.17 Quando uma abordagem de validação concorrente tiver sido adotada, deverá haver dados suficientes para apoiar a conclusão de que qualquer lote de produto é uniforme e atende aos critérios de aceitação definidos. Os resultados e conclusão deverão ser formalmente documentados e disponibilizados à Pessoa Autorizada antes da certificação do lote.

### **Validação pelo processo tradicional**

5.18 Na abordagem tradicional, vários lotes do produto acabado são fabricados sob condições de rotina para confirmar a reprodutibilidade.

5.19 O número de lotes fabricados e o número de amostras coletadas deverão basear-se em princípios de gestão de risco de qualidade, permitindo que a faixa normal de variação e tendências seja estabelecida e fornecendo dados



suficientes para avaliação. Cada fabricante deverá determinar e justificar o número de lotes necessários para demonstrar um alto nível de garantia de que o processo tem condições de oferecer produtos de qualidade de forma consistente.

5.20 Sem prejuízo do item 5.19, geralmente é considerado aceitável que um mínimo de três lotes consecutivos, fabricados sob condições de rotina, possam constituir uma validação do processo. Um número alternativo de lotes pode ser justificado levando-se em consideração se os métodos padrão de fabricação são usados e se produtos ou processos similares já são empregados no local. Um exercício de validação inicial com três lotes pode vir a precisar ser complementado com dados adicionais, obtidos de lotes posteriores, como parte de um exercício de verificação do processo em andamento.

5.21 Um protocolo de validação do processo deverá ser preparado, o qual define os parâmetros cruciais do processo (PCP), atributos cruciais de qualidade (ACQ) e os critérios de aceitação associados, que deverão ser baseados em dados de desenvolvimento ou no conhecimento documentado do processo.

5.22 Os protocolos de validação de processos deverão incluir, mas não se limitam, aos seguintes:

- i. Uma breve descrição do processo e uma referência ao respectivo registro mestre de lotes;
- ii. Funções e responsabilidades;
- iii. Resumo dos CQAs a serem investigados;
- iv. Resumo dos CPPs e seus limites associados;
- v. Resumo de outros atributos e parâmetros (não cruciais) que serão investigados ou monitorados durante a atividade de validação e as razões para sua inclusão;
- vi. Lista dos equipamentos/instalações a serem utilizadas (incluindo equipamentos de medição/monitoramento/registo) juntamente com o status de calibração;
- vii. Lista de métodos analíticos e validação do método, conforme apropriado;
- viii. Proposição de controles de processo, com critérios de aceitação e os motivos pelos quais cada controle de processo foi selecionado;
- ix. Testes adicionais a serem realizados, com critérios de aceitação;
- x. Plano de amostragem e a lógica por trás dele;
- xi. Métodos para registro e avaliação de resultados;
- xii. Processo para liberação e certificação de lotes (se aplicável).

### **Verificação contínua do processo**

5.23 Para produtos desenvolvidos por uma abordagem de qualidade por projeto, onde foi cientificamente estabelecido durante o desenvolvimento que a estratégia de controle estabelecida fornece um alto grau de garantia da

qualidade do produto, a verificação contínua do processo pode ser usada como alternativa à validação tradicional do processo.

5.24 O método pelo qual o processo será verificado deverá ser definido. Deverá haver uma estratégia de controle baseada na ciência para os atributos necessários para materiais recebidos, atributos cruciais de qualidade e parâmetros cruciais do processo para confirmar a realização do produto. Isso também deverá incluir uma avaliação regular da estratégia de controle. A Tecnologia Analítica de Processos e o controle estatístico multivariado de processos poderão ser usados como ferramentas. Cada fabricante deverá determinar e justificar o número de lotes necessários para demonstrar um alto nível de garantia de que o processo é capaz de fornecer consistentemente produtos de qualidade.

5.25 Os princípios gerais estabelecidos em 5.1 - 5.14 acima ainda se aplicam.

### **Abordagem híbrida**

5.26 Um híbrido da abordagem tradicional e da verificação contínua do processo poderá ser usado, quando houver uma quantidade substancial de conhecimento e entendimento do produto e do processo que foi obtido com a experiência de fabricação e com os dados históricos do lote.

5.27 Essa abordagem também poderá ser usada para quaisquer atividades de validação, após alterações ou durante a verificação contínua do processo, mesmo que o produto tenha sido inicialmente validado por meio de uma abordagem tradicional.

### **Verificação Contínua do Processo durante o Ciclo de Vida Útil**

5.28 Os parágrafos 5.28-5.32 são aplicáveis a todas as três abordagens para a validação de processos mencionadas acima, ou seja, tradicionais, contínuas e híbridas.

5.29 Os fabricantes deverão monitorar a qualidade do produto para garantir que um estado de controle seja mantido durante todo o ciclo de vida útil do produto, com as tendências de processo relevantes avaliadas.

5.30 A extensão e a frequência da verificação do processo em andamento deverão ser revisadas periodicamente. A qualquer momento, durante todo o ciclo de vida útil do produto, pode ser apropriado modificar os requisitos, levando em consideração o nível atual de compreensão do processo e o desempenho do processo.

5.31 A verificação do processo em andamento deverá ser conduzida sob um protocolo aprovado ou documentos equivalentes, e um relatório correspondente deverá ser preparado para documentar os resultados obtidos. Ferramentas estatísticas deverão ser usadas, quando apropriado, para apoiar

quaisquer conclusões com respeito à variabilidade e capacidade de um dado processo e assegurar um estado de controle.

- 5.32 A verificação do processo em andamento deverá ser usada durante todo o ciclo de vida útil do produto para suportar o status validado do produto, conforme documentado na Revisão da Qualidade do Produto. As mudanças incrementais ao longo do tempo também deverão ser consideradas, juntamente com a necessidade de quaisquer ações adicionais, como, por exemplo, a amostragem melhorada, que deverá ser avaliada.

## **6. VERIFICAÇÃO DE TRANSPORTES**

- 6.1 Os medicamentos acabados, os medicamentos experimentais, o produto a granel e as amostras deverão ser transportados a partir de locais de fabricação em conformidade com as condições definidas na autorização de introdução ao mercado, na etiqueta aprovada, no arquivo de especificações do produto ou conforme justificado pelo fabricante.
- 6.2 Reconhece-se que a verificação do transporte pode tornar-se um desafio devido às variáveis envolvidas, no entanto, as rotas de transporte deverão ser claramente definidas. As variações sazonais e outras também deverão ser consideradas durante a verificação do transporte
- 6.3 Uma avaliação de risco deverá ser realizada para se considerar o impacto de variáveis no processo de transporte que não aquelas condições que são continuamente controladas ou monitorizadas, como, por exemplo, atrasos durante o transporte, falhas nos dispositivos de monitoramento, recarga de nitrogênio líquido, suscetibilidade do produto e quaisquer outros fatores relevantes.
- 6.4 Devido às condições variáveis esperadas durante o transporte, o monitoramento contínuo e o registro de quaisquer condições ambientais críticas às quais o produto possa ser submetido deverão ser realizados, a menos que se justifique o contrário.

## **7. VALIDAÇÃO DE EMBALAGEM**

- 7.1 A variação nos parâmetros de processamento do equipamento, especialmente durante a embalagem primária, pode ter um impacto significativo na integridade e no funcionamento correto da embalagem, como por exemplo, tiras de sacos bolha, sacolas e componentes estéreis; portanto, equipamentos de embalagem primária e secundária para produtos acabados e a granel deverão ser qualificados.
- 7.2 A qualificação do equipamento utilizado para o empacotamento primário deverá ser realizada nas faixas de operação mínima e máxima definidas para os parâmetros cruciais do processo, como temperatura, velocidade da máquina e pressão de vedação ou para quaisquer outros fatores.

## 8. QUALIFICAÇÃO DE UTILIDADES

- 8.1 A qualidade do vapor, água, ar, outros gases etc., deverá ser confirmada após a instalação, usando as etapas de qualificação descritas na seção 3 acima.
- 8.2 O período e a extensão da qualificação deverão refletir quaisquer variações sazonais, se aplicável, e o uso pretendido da concessionária.
- 8.3 Uma avaliação de risco deverá ser realizada onde possa haver contato direto com o produto, como, por exemplo, sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (SAVAC), ou contato indireto, como por meio de trocadores de calor, para mitigar quaisquer riscos de falhas.

## 9. VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS DE TESTES

- 9.1 Todos os métodos de testes analíticos, utilizados em exercícios de qualificação, validação ou limpeza, deverão ser validados com um limite de detecção e quantificação adequado, se necessário, conforme definido no capítulo 6 do guia BPF PIC/S, parte I.
- 9.2 Sempre que o teste microbiano do produto for realizado, o método deverá ser validado para confirmar que o produto não influencia a recuperação de micro-organismos.
- 9.3 Sempre que for realizado o teste microbiológico de superfícies em salas limpas, a validação deverá ser realizada sobre o método de teste para confirmar que os agentes saneantes não influenciam a recuperação de micro-organismos.

## 10. VALIDAÇÃO DA LIMPEZA

- 10.1 A validação de limpeza deverá ser realizada para confirmar a eficácia de qualquer procedimento de limpeza para todos os equipamentos em contato com os produtos. Agentes de simulação poderão ser usados, com a justificativa científica apropriada. Sempre que tipos similares de equipamentos forem agrupados, uma justificativa do equipamento específico selecionado para a validação de limpeza é esperada.
- 10.2 Uma verificação visual de limpeza é uma parte importante dos critérios de aceitação para a validação de limpeza. A rigor, não é aceitável que esse critério seja usado isoladamente. Repetidas limpezas e novos testes, até que sejam obtidos resultados de resíduos aceitáveis, não são consideradas como sendo uma abordagem aceitável.
- 10.3 Reconhece-se que um programa de validação de limpeza pode levar algum tempo para ser concluído, sendo que a validação com verificação após cada lote pode ser necessária para alguns produtos, como, por exemplo,

medicamentos experimentais. Deverá haver dados suficientes da verificação para apoiar a conclusão de que o equipamento está limpo e disponível para uso posterior.

- 10.4 A validação deverá considerar o nível de automação no processo de limpeza. Quando um processo automático for usado, a faixa operacional especificada das utilidades e equipamentos deverá ser validada.
- 10.5 Para todos os processos de limpeza, deverá ser realizada uma avaliação para determinar os fatores variáveis que influenciam a eficácia e o desempenho da limpeza, como, por exemplo, os operadores, o nível de detalhamento nos procedimentos, como tempos de enxágue etc. Caso fatores variáveis sejam identificados, as situações de pior caso deverão ser usadas como base para os estudos de validação da limpeza.
- 10.6 Os limites para o transporte de resíduos de produtos deverão ser baseados em uma avaliação toxicológica<sup>82</sup>. A justificativa para os limites selecionados deverá ser documentada em uma avaliação de risco que inclua todas as referências de apoio. Deverão ser estabelecidos limites para a remoção de quaisquer agentes de limpeza utilizados. Os critérios de aceitação deverão considerar o potencial efeito cumulativo de vários itens do equipamento no trajeto de equipamentos participantes do processo.
- 10.6.1 Sabe-se que as macromoléculas e peptídeos terapêuticos degradam e desnaturam quando expostos a extremos de pH e/ou calor, e poderão tornar-se farmacologicamente inativos. Uma avaliação toxicológica poderá, portanto, não ser aplicável nessas circunstâncias.
- 10.6.2 Se não for viável testar os resíduos específicos do produto, outros parâmetros representativos poderão ser selecionados, como, por exemplo, o índice total de carbono orgânico (TOC) e a condutividade.
- 10.7 O risco apresentado por contaminação microbiana e endotoxina deverá ser considerado durante a elaboração de protocolos de validação de limpeza.
- 10.8 A influência do tempo entre a fabricação e a limpeza e o tempo entre a limpeza e o uso deverá ser levado em consideração para definir os tempos de espera sujos e limpos para o processo de limpeza.
- 10.9 Quando a fabricação da campanha é realizada, o impacto na facilidade da limpeza ao final da campanha deverá ser considerado e a duração máxima de uma campanha (em tempo e/ou número de lotes) deverá ser a base para exercícios de validação da limpeza.
- 10.10 Quando a abordagem do produto de maior criticidade for utilizada como um modelo de validação de limpeza, será necessário que se disponibilize uma justificativa técnica para a seleção do produto de maior criticidade e o impacto

---

<sup>82</sup> Na UE/EEE, trata-se da Diretriz da EMA sobre a fixação de limites de exposição baseados na saúde para utilização na identificação de riscos na fabricação de diferentes medicamentos em instalações compartilhadas

de novos produtos no local avaliado. Os critérios para a determinação da criticidade pode incluir solubilidade, facilidade de limpeza, toxicidade e potência.

- 10.11 Os protocolos de validação de limpeza deverão especificar ou referenciar os locais a serem amostrados, e o racional justificativa para a seleção desses locais, além de definir os critérios de aceitação.
- 10.12 A amostragem deverá ser realizada por meio de esfregação e/ou enxágue ou por outros meios, dependendo do equipamento de produção. Os materiais e métodos de amostragem não deverão influenciar o resultado. A recuperação deverá ser demonstrada como possível em todos os materiais de contato com o produto amostrados no equipamento com todos os métodos de amostragem utilizados.
- 10.13 O procedimento de limpeza deverá ser realizado em um volume de repetições apropriadas, com base em uma avaliação de risco e atendendo aos critérios de aceitação, para provar que o método de limpeza está validado.
- 10.14 Quando um processo de limpeza é ineficaz ou não é apropriado para alguns equipamentos, um equipamento dedicado ou outras medidas apropriadas devem ser usadas para cada produto, conforme indicado nos capítulos 3 e 5 do Guia BPF do PIC/S.
- 10.15 Sempre que a limpeza manual do equipamento for realizada, é especialmente importante que a eficácia do processo manual seja confirmada em uma frequência justificada.

## **11. CONTROLE DE ALTERAÇÕES**

- 11.1 O controle de alterações é uma parte importante da gestão do conhecimento e deverá ser tratado dentro do sistema de qualidade farmacêutica.
- 11.2 Devem existir procedimentos por escrito para descrever as ações a serem tomadas se uma mudança planejada for proposta para um material de partida, componente do produto, processo, equipamento, instalações, gama de produtos, método de produção ou de teste, tamanho do lote, espaço para o *design* ou quaisquer outras alterações durante o ciclo de vida útil que poderão afetar a qualidade ou a reprodutibilidade do produto.
- 11.3 Quando for utilizado o espaço de projeto, o impacto sobre as alterações no espaço de projeto deverá ser considerado em relação a condição registrada junto à autoridade regulatória e a necessidade de quaisquer ações regulatórias avaliadas.
- 11.4 A gestão de riscos à qualidade deverá ser usada para avaliar mudanças planejadas para determinação do impacto potencial na qualidade do produto, sistemas de qualidade farmacêutica, documentação, validação, status

regulatório, calibração, manutenção e, em qualquer outro sistema para evitar consequências não intencionais e planejar todos os esforços de validação, verificação ou requalificação de processos necessários.

11.5 As mudanças deverão ser autorizadas e aprovadas pelas pessoas responsáveis ou pelo pessoal funcional responsável, de acordo com o sistema de qualidade farmacêutica.

11.6 Dados de suporte, como, por exemplo, cópias de documentos, deverão ser revisadas, para confirmar que o impacto da mudança foi demonstrado antes da aprovação final.

11.7 Após a implementação, e quando apropriado, uma avaliação da eficácia da mudança deverá ser realizada para confirmar que a mudança foi bem-sucedida.

## 12. GLOSSÁRIO

As definições de termos relacionados à qualificação e validação que não são fornecidas em outras seções do Guia PIC/S atual para as BPF são fornecidas a seguir.

### **Abordagem de cromatograma padrão em faixas:**

Abordagem de validação baseada na ciência e risco, de tal modo que apenas lotes nos extremos de certos fatores de concepção predeterminados e justificados, como, por exemplo, força, tamanho do lote e/ou tamanho do pacote, são testados durante a validação do processo. O *design* pressupõe que a validação de qualquer nível intermediário seja representada pela validação dos extremos. Quando uma gama de forças tem de ser validada, o cromatograma padrão em faixas pode ser aplicável, se as forças forem idênticas ou muito intimamente relacionadas na composição, como, por exemplo, para uma gama de comprimidos feita com diferentes pesos de compressão de uma granulação básica semelhante, ou uma gama de cápsulas feitas pelo enchimento de diferentes pesos de enchimento de tampas da mesma composição básica em diferentes invólucros de cápsulas de tamanho diferentes. O cromatograma padrão em faixas pode ser aplicado a diferentes tamanhos de envases ou diferentes preenchimentos no mesmo sistema de fechamento de envases.

### **Controle de alterações**

Sistema formal pelo qual representantes qualificados de disciplinas apropriadas revisam mudanças propostas ou reais que possam afetar o status validado de instalações, sistemas, equipamentos ou processos. A intenção é determinar a necessidade de ação para garantir e documentar que o sistema é mantido em um estado validado.

### **Validação da limpeza**

Validação da limpeza é uma evidência documentada de que um procedimento de limpeza aprovado removerá de forma reproduzível o produto anterior ou os

agentes de limpeza usados no equipamento, abaixo do nível máximo permitido de transporte cientificamente definido.

### **Verificação da limpeza**

Coleta de evidências por meio de análise química após cada lote/campanha para mostrar que os resíduos do produto anterior ou dos agentes de limpeza foram reduzidos abaixo do nível máximo permitido de transportes cientificamente definido.

### **Validação concorrente**

Validação realizada em circunstâncias excepcionais, justificada com base no benefício significativo do paciente, em que o protocolo de validação é executado concomitantemente com a comercialização dos lotes de validação.

### **Verificação contínua do processo**

Abordagem alternativa para a validação de processos, na qual o desempenho do processo de fabricação é continuamente monitorado e avaliado. (ICH Q8)

### **Estratégia de controle**

Conjunto planejado de controles, derivado da compreensão atual do produto e do processo, que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controles poderão incluir parâmetros e atributos relacionados com materiais e componentes de fármacos e produtos de medicamentos, condições de operação de instalações e equipamentos, controles durante o processo, especificações de produtos acabados e os métodos associados e frequência de monitorização e controle. (ICH Q10)

### **Parâmetro crucial do processo (PCP)**

Parâmetro de processo cuja variabilidade tem um impacto em um atributo de qualidade crítica e, portanto, deverá ser monitorado ou controlado para garantir que o processo produza a qualidade desejada. (ICH Q8)

### **Atributo de qualidade crítica (ACQ)**

Propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deverá estar dentro de um limite, alcance ou distribuição aprovados para garantir a qualidade desejada do produto. (ICH Q8)

### **Qualificação de *design* (QD)**

Verificação documentada de que o projeto proposto das instalações, sistemas e equipamentos é adequado para a finalidade pretendida.

### **Espaço de projeto**

Combinação multidimensional e a interação de variáveis de entrada, como, por exemplo, atributos do material e parâmetros do processo que demonstraram fornecer garantia de qualidade. Trabalhar dentro do espaço de *design* não é considerado como sendo uma alteração. O movimento fora do espaço do projeto é considerado uma alteração e, normalmente, iniciaria um processo de mudança pós-registro. O espaço destinado ao projeto é proposto pelo candidato e está sujeito a avaliação e aprovações regulamentares. (ICH Q8).



**Qualificação da instalação (QI)**

Verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, conforme instalados ou modificados, estão em conformidade com o projeto aprovado e as recomendações do fabricante.

**Gestão do conhecimento**

Abordagem sistemática para adquirir, analisar, armazenar e divulgar informações. (ICH Q10)

**Ciclo da vida útil**

Todas as fases da vida útil de um produto, equipamento ou instalação, desde o desenvolvimento inicial ou até a descontinuação do uso.

**Verificação do processo em andamento (também conhecida como verificação contínua do processo)**

Evidência documentada de que o processo permanece em um estado de controle durante a fabricação comercial.

**Qualificação Operacional (QO)**

Verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, conforme instalados ou modificados, funcionam conforme o esperado ao longo das faixas operacionais previstas.

**Qualificação do desempenho (QD)**

Verificação documentada de que os sistemas e equipamentos poderão funcionar de forma eficaz e reproduzível, com base no método de processo e na especificação do produto aprovado.

**Processo de validação**

Evidência documentada de que o processo, operado dentro de parâmetros estabelecidos, pode funcionar de forma eficaz e reproduzível para gerar um medicamento que atenda às suas especificações predeterminadas e atributos de qualidade.

**Realização do produto**

Realização de um produto com os atributos de qualidade para atender as necessidades dos pacientes, profissionais de saúde e autoridades regulatórias e os requisitos internos dos clientes. (ICH Q10)

**Validação prospectiva**

Validação realizada antes da produção rotineira de produtos destinados à venda.

**Qualidade por *design***

Abordagem sistemática que começa com objetivos pré-definidos e enfatiza a compreensão do produto e do processo e o controle do processo, com base em uma sólida ciência e gestão de riscos à qualidade.

**Gestão de riscos à qualidade**

Processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade em todo o ciclo de vida útil. (ICH Q9)

**Agentes simulados**

Material que se aproxima do físico e, quando praticável, das características químicas, como, por exemplo, a viscosidade, tamanho da partícula, pH etc., do produto sob validação.

**Estado de controle**

Condição na qual o conjunto de controles fornece consistentemente uma garantia de desempenho aceitável do processo e a qualidade do produto.

**Abordagem tradicional**

Abordagem de desenvolvimento do produto em que os pontos de ajuste e as faixas de operação dos parâmetros do processo são definidos para garantir a reprodutibilidade.

**Especificação de requisitos do usuário (ERU)**

Conjunto de requisitos de proprietário, usuário e engenharia necessárias e suficientes para criar um *design* viável e que atenda à finalidade pretendida do sistema.

**Pior caso**

Condição ou conjunto de condições que abrange os limites e circunstâncias de processamento superior e inferior, dentro dos procedimentos operacionais padrão, que representam a maior chance de falha do produto ou processo quando comparadas às condições ideais. Tais condições não necessariamente induzem falhas no produto ou processo.

---

**ANEXO 19**

<b>AMOSTRA DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO</b>
---

## 1. ESCOPO

- 1.1 Este anexo do Guia de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (“o Guia GMP/BPF”) fornece orientações sobre a coleta e a manutenção de amostras de referência de matérias-primas, materiais de embalagem ou produtos acabados e amostras de retenção de produtos acabados.
- 1.2 Os requisitos específicos para medicamentos experimentais são apresentados no Anexo 13 do Guia.
- 1.3 Este anexo também inclui orientações sobre a coleta de amostras de retenção para medicamentos paralelos importados/distribuídos.

## 2. PRINCÍPIO

- 2.1 As amostras são retidas para cumprir dois propósitos; em primeiro lugar, fornecer uma amostra para o teste analítico e, em segundo lugar, fornecer uma amostra do produto totalmente acabado. As amostras poderão, portanto, se enquadrar em duas categorias:

*Amostra de referência:* Uma amostra de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou produto acabado que é armazenado com o propósito de ser analisado, se necessário, durante o prazo de validade do lote em questão. Sempre que a estabilidade permitir, deverão ser mantidas amostras de referência de estágios intermediários cruciais (por exemplo, aqueles que requerem teste e liberação analíticos) ou intermediários que são transportados para fora do controle do fabricante.

*Amostra de retenção:* uma amostra de uma unidade totalmente embalada de um lote de produto acabado. Ele é armazenado para fins de identificação. Pode-se citar, por exemplo, a apresentação, embalagem, etiquetagem, folheto informativo do paciente, número do lote e o prazo de validade, caso surja a necessidade durante o prazo de validade do lote em questão. Podem existir circunstâncias excepcionais em que este requisito possa ser satisfeito sem a retenção de amostras duplicadas, como, por exemplo, quando que pequenas quantidades de um lote são embaladas para diferentes mercados ou para a produção de medicamentos muito caros.

Para produtos acabados, em muitos casos, as amostras de referência e retenção serão apresentadas de forma idêntica, isto é, como unidades totalmente embaladas. Nestas circunstâncias, as amostras de referência e de retenção poderão ser consideradas intercambiáveis.

- 2.2 É necessário que o fabricante, importador ou local de liberação do lote, conforme especificado nas seções 7 e 8, mantenha amostras de referência e/ou retenção de cada lote de produto acabado e que o fabricante mantenha uma amostra de referência de um lote de produtos acabados, matérias-primas (sujeitas a certas exceções – vide o item 3.2 abaixo) e/ou produtos intermediários. Cada local de embalagem deverá manter amostras de referência de cada lote de materiais de

embalagem primários e impressos. A disponibilidade de materiais impressos como parte da amostra de referência e/ou retenção do produto acabado poderá ser aceita.

2.3 As amostras de referência e/ou retenção servem como registo do lote de produtos acabados ou matérias-primas e poderão ser avaliadas no caso de, por exemplo, uma queixa sobre a qualidade farmacêutica, uma consulta relativa à conformidade com a autorização de introdução ao mercado, uma consulta de etiquetagem/embalagem ou um relatório de farmacovigilância.

2.4 Os registros de rastreabilidade das amostras deverão ser mantidos e disponibilizados para revisão pelas autoridades competentes.

### **3. DURAÇÃO DO ARMAZENAMENTO**

3.1 As amostras de referência e retenção de cada lote de produto acabado deverão ser retidas por, pelo menos, um ano após a data de expiração. A amostra de referência deverá estar contida na embalagem primária acabada ou em embalagens compostas pelo mesmo material que o recipiente principal no qual o produto é comercializado (para medicamentos veterinários que não sejam imunológicos, consultar também os parágrafos 8 e 9 do Anexo 4).

3.2 A menos que um período mais longo seja exigido pela lei do país em que ocorre a fabricação (cuja autoridade competente é um Membro PIC/S), amostras de matérias-primas (que não sejam solventes, gases ou água usados no processo de fabricação) deverão ser retidas por, pelo menos, dois anos após o lançamento do produto. Esse período pode ser reduzido se o período de estabilidade do material, conforme indicado na especificação relevante, for mais curto. Os materiais de embalagem deverão ser conservados durante o período de validade do produto acabado em questão.

### **4. DIMENSÃO DAS AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO**

4.1 A amostra de referência deverá ser de tamanho suficiente para permitir a realização, pelo menos em duas ocasiões, dos controles analíticos completos do lote, em conformidade com o dossiê de autorização de introdução ao mercado, que tenha sido avaliado e aprovado pela(s) autoridade/autoridades competente(s). Quando for necessário, os pacotes não abertos deverão ser usados ao realizar cada conjunto de controles analíticos. Qualquer exceção proposta deverá ser justificada e acordada com a autoridade competente relevante.

4.2 Quando aplicável, os requisitos nacionais relativos ao tamanho das amostras de referência e, se necessário, amostras de retenção, deverão ser seguidos.

- 4.3 As amostras de referência deverão ser representativas do lote de matérias-primas, produto intermediário ou produto acabado de onde são retiradas. Outras amostras também poderão ser utilizados para monitorar a etapa mais estressante de um processo (por exemplo, início ou fim de um processo). Quando um lote for embalado em duas ou mais operações de embalagem distintas, pelo menos uma amostra de retenção deverá ser retirada de cada operação de embalagem individual. Qualquer exceção proposta deverá ser justificada e acordada com a autoridade competente.
- 4.4 Deve-se assegurar que todos os materiais e equipamentos analíticos necessários ainda estejam disponíveis, ou sejam prontamente obtidos, a fim de se realizarem todos os testes indicados na especificação, até um ano após a expiração do último lote fabricado.

## **5. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO**

- 5.1 [...] \* Esta seção é específica do Guia BPF da UE e não foi adotada pelo PIC/S
- 5.2 As condições de armazenamento deverão estar de acordo com a autorização de comercialização (por exemplo, armazenamento refrigerado, sempre que aplicável).

## **6. ACORDOS ESCRITOS**

- 6.1 Se o detentor do registro não for a mesma entidade jurídica que o(s) local(ais) responsável(eis) pela liberação do lote, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de referência/retenção deverá ser definida num acordo escrito entre as duas partes, em conformidade com o capítulo 7 do Guia PIC/S de Boas Práticas de Fabricação. Isso também se aplica quando qualquer atividade de fabricação ou liberação de lote for realizada em um local diferente daquele com responsabilidade geral pelo lote, sendo que os acordos entre cada local para a obtenção e manutenção de amostras de referência e retenção deverão ser definidos em um contrato por escrito.
- 6.2 A Pessoa Autorizada que certifica um lote para venda deverá garantir que todas as amostras de referência e retenção pertinentes estejam acessíveis em todos os momentos. Quando necessário, as disposições relativas a esse acesso deverão ser definidas num acordo escrito.
- 6.3 Sempre que mais de um local estiver envolvido na fabricação de um produto acabado, a disponibilidade de acordos por escrito será fundamental para se controlar a tomada e a localização de amostras de referência e retenção.

## **7. AMOSTRAS DE REFERÊNCIA – PONTOS GERAIS**

7.1 As amostras de referência são destinadas para fins de análise e, portanto, deverão ser convenientemente disponibilizadas para um laboratório com metodologia validada. Para matérias-primas e materiais de embalagem utilizados para medicamentos, este deve ser o local original de fabricação do produto acabado. Para produtos acabados, deve ser o local original de fabricação.

7.2 [...] \* Esta seção é específica no Guia BPF da UE e não foi adotada pelo PIC/S

## **8. AMOSTRAS DE RETENÇÃO – PONTOS GERAIS**

8.1 Uma amostra de retenção deve representar um lote de produtos acabados como distribuídos e pode ter de ser examinado para confirmar atributos não técnicos, com vistas à conformidade com a autorização de comercialização ou com a legislação nacional. As amostras de retenção deverão, preferencialmente, serem armazenadas no local onde a Pessoa Autorizada (PR) que certifica o lote do produto acabado estiver localizada.

8.2 [...] \* Esta seção é específica no Guia BPF da UE e não foi adotada pelo PIC/S

8.3 As amostras de retenção deverão ser armazenadas nas instalações de um fabricante autorizado, a fim de permitir o rápido acesso pela autoridade competente.

8.4 Quando mais de um local de fabricação estiver envolvido na importação/embalagem/teste/liberação do lote, conforme apropriado de um produto, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de retenção deverá ser definida em acordo(s) por escrito entre as partes envolvidas.

## **9. AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E DE RETENÇÃO PARA PRODUTOS DE IMPORTAÇÃO PARALELA/DISTRIBUIÇÃO PARALELA**

Nota: Esta seção só é aplicável se a legislação nacional lida com produtos de importação paralela/distribuição paralela.

9.1 Quando a embalagem secundária não for aberta, apenas o material de embalagem UTILIZADOS precisa ser retido, pois não há, ou há pouco risco de misturar o produto.

9.2 Sempre que a embalagem secundária for aberta, por exemplo, para substituir o papelão ou o folheto informativo do paciente, deve-se tomar uma amostra de retenção, por operação de embalagem, contendo o produto, pois existe o risco de mistura do produto durante o processo de montagem. É importante que se

consiga identificar rapidamente quem é o responsável em caso de confusões (fabricante original ou montador de importação paralela), pois isso afetaria a dimensão de qualquer *recall* resultante.

## 10. AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E DE RETENÇÃO NO CASO DO ENCERRAMENTO DAS ATIVIDADES DE UM FABRICANTE

10.1 Quando um fabricante encerra as atividades e a autorização de fabricação é devolvida, revogada ou deixa de existir, é provável que muitos lotes não expirados de medicamentos fabricados por esse fabricante permaneçam no mercado. Para que esses lotes permaneçam no mercado, o fabricante deverá tomar providências detalhadas para a transferência de amostras de referência e de retenção (e dispor da documentação pertinente de BPF) para um local de armazenamento autorizado. O fabricante deve garantir a autoridade competente de que as disposições relativas à armazenagem são satisfatórias e de que as amostras poderão, se necessário, ser prontamente acessadas e analisadas.

10.2 Se o fabricante não estiver em condições de tomar as providências necessárias, isso pode ser delegado a outro fabricante. O detentor do registro do produto é responsável por tal delegação e pelo fornecimento de todas as informações necessárias à Autoridade Competente. Além disso, o titular do registro do produto deve, no que tange à adequação das medidas propostas para o armazenamento de amostras de referência e de retenção, consultar a autoridade competente de cada país em que qualquer lote em curso tenha sido colocado no mercado.

10.3 [...] \* Esta seção é específica no Guia BPF da UE e não foi adotada pelo PIC/S

---

## GLOSSÁRIO

As definições dadas abaixo aplicam-se às palavras usadas neste Guia. Elas poderão ter significados diferentes em outros contextos.

### Limite de ação

Critérios estabelecidos, exigindo acompanhamento imediato e ação corretiva se

excedido.

**Câmara de ar**

Espaço fechado com duas ou mais portas, e que é interposto entre dois ou mais quartos, como, por exemplo, de diferentes classes de limpeza, com a finalidade de controlar o fluxo de ar entre essas salas, quando elas precisam ser inseridas. Um bloqueio de ar é projetado e usado por pessoas ou mercadorias.

**Limite de alerta**

Critérios estabelecidos que dão o alerta antecipado do desvio potencial de condições normais que não são necessariamente motivos para uma ação corretiva definitiva, mas que requerem pesquisa de acompanhamento.

**Pessoa autorizada**

Pessoa reconhecida pela autoridade como tendo o conhecimento e a experiência científica e técnica básica necessária.

**Lote**

Quantidade definida de matérias-primas, materiais de embalagem ou produtos processados em um processo ou série de processos, para que se espere que seja homogêneo.

Nota: Para completar determinados estágios de fabricação, pode ser necessário dividir um lote em vários subconjuntos, que depois são reunidos para se formar um lote final homogêneo. No caso da fabricação contínua, o lote deverá corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade pretendida.

Para o controle do produto acabado, um lote de medicamentos inclui todas as unidades de forma farmacêutica, que são feitas a partir da mesma massa inicial de material e foram submetidas a uma única série de operações de fabricação ou a uma única operação de esterilização ou, no caso de um processo de produção contínuo, todas as unidades fabricadas em um determinado período de tempo.

**Número do lote**

Combinação distintiva de números e/ou letras que identifica especificamente um lote.

**Biogerador**

Sistema contido, como um fermentador, no qual agentes biológicos são introduzidos junto a outros materiais, de modo a efetuar sua multiplicação ou produção de outras substâncias por reação com os outros materiais. Os biogeradores costumam ser equipados com dispositivos para regulação, controle, conexão, adição de material e retirada de material.

**Agentes biológicos**

Micro-organismos, incluindo aqueles geneticamente modificados, culturas celulares e endoparasitas, patogênicos ou não.

**Produto a granel**

Qualquer produto que tenha completado todos os estágios de processamento até, mas não incluindo, a embalagem final.



**Calibração**

Conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medição ou sistema de medições, ou valores representados por uma medida de material, e os correspondentes valores conhecidos de um padrão de referência.

**Banco de células**

*Sistema de banco de células:* Sistema de bancos de células em que lotes sucessivos de um produto são fabricados por cultura em células derivadas do mesmo banco de células principais (totalmente caracterizado por identidade e ausência de contaminação). Vários recipientes do banco de células mestre são usados para preparar um banco de células em funcionamento. O sistema de banco de células é validado para um nível de passagem ou número de duplicações de população além do alcançado durante a produção de rotina.

*Banco de células mestre:* Cultura de células (totalmente caracterizadas) distribuídas em recipientes em uma única operação, processadas juntas de maneira a assegurar a uniformidade e armazenadas de maneira a garantir a estabilidade. Um banco de células mestre é geralmente armazenado a  $-70^{\circ}\text{C}$  ou menos.

*Banco de células em funcionamento:* Cultura de células derivadas do banco de células mestre e destinada a ser utilizada na preparação de culturas de células de produção. O banco de células em funcionamento costuma ser armazenado a  $-70^{\circ}\text{C}$  ou menos.

**Cultura de células**

Resultado do crescimento in vitro de células isoladas de organismos multicelulares.

**Área limpa**

Área com controle ambiental definido de contaminação particulada e microbiana, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes dentro da área.

Nota: Os diferentes graus de controle ambiental são definidos nas Diretrizes Suplementares para a Fabricação de Medicamentos Estéreis.

**Área limpa/contida**

Área construída e operada de tal maneira que atinja os objetivos de uma área limpa e uma área contida ao mesmo tempo.

**Contenção**

Ação de confinar um agente biológico ou outra entidade dentro de um espaço definido.

*Contenção primária:* Sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico para o ambiente de trabalho imediato. Envolve o uso de recipientes fechados ou armários biológicos de segurança, juntamente com procedimentos operacionais seguros.

*Contenção secundária:* Sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico para o ambiente externo ou para outras áreas de trabalho. Envolve o uso de salas com tratamento de ar especialmente projetado, a existência de câmaras de ar e/ou esterilizações para a saída de materiais e procedimentos operacionais seguros.

Em muitos casos, isso pode aumentar a eficácia da contenção primária.

**Área contida**

Área construída e operada de maneira (e equipada com manuseio e filtragem de ar apropriados) a evitar a contaminação do ambiente externo por agentes biológicos de dentro da área.

**Área controlada**

Área construída e operada de maneira a buscar controlar a introdução de contaminações potenciais (um suprimento de ar próximo ao grau D pode ser apropriado), e as consequências da liberação acidental de organismos vivos. O nível de controle exercido deverá refletir a natureza do organismo empregado no processo. Minimamente, a área deverá ser mantida a uma pressão negativa para o ambiente externo imediato e permitir a remoção eficiente de pequenas quantidades de contaminantes transportados pelo ar.

**Sistema informatizado**

Sistema que inclui a entrada de dados, o processamento eletrônico e a saída de informações a serem usadas para relatórios ou controle automático.

**Contaminação cruzada**

Contaminação de um matérias-primas ou de um produto com outro material ou produto.

**Planta bruta (droga vegetal)**

Plantas medicinais frescas ou secas, ou suas partes.

**Recipiente criogênico**

Um recipiente projetado para conter gás liquefeito a temperaturas extremamente baixas.

**Cilindro**

Envase projetado para conter gás a alta pressão.

**Organismo exótico**

Agente biológico em que a doença correspondente não existe em um determinado país ou área geográfica, ou quando a doença é objeto de medidas profiláticas ou de um programa de erradicação realizado no país ou área geográfica em questão.

**Produto final**

Medicamentos que passaram por todas as fases de produção, incluindo as embalagens no seu recipiente final.

**Medicamentos à base de ervas**

Medicamentos contendo, como ingredientes ativos, exclusivamente material vegetal e/ou preparações de medicamentos vegetais.

**Infectado**

Itens contaminados com agentes biológicos estranhos e, portanto, capazes de disseminar a infecção.

**Controle em processo**

Verificações realizadas durante a produção para monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto esteja em conformidade com sua especificação. O controle do ambiente ou equipamento também pode ser considerado como parte do controle do processo.

**Produto intermediário**

Material parcialmente processado que deverá passar por outras etapas de fabricação antes de se tornar um produto a granel.

**Gases Liquificáveis**

Aqueles que, à temperatura e pressão normais de enchimento, permanecem como um líquido no cilindro.

**Coletor**

Equipamento ou aparelho concebido para permitir que um ou mais recipientes de gás sejam enchidos simultaneamente a partir da mesma fonte.

**Fabricação**

Todas as operações de compra de materiais e produtos, Produção, Controle de Qualidade, liberação, armazenamento, distribuição de medicamentos e os controles relacionados.

**Fabricante**

Titular de uma autorização de fabricação.

**Enchimento do meio**

Método de avaliação de um processo asséptico por intermédio de um meio de crescimento microbiano. (Enchimento de meios são sinônimos de enchimentos de produtos simulados, testes do meio, testes de enchimento etc.).

**Planta medicinal**

Planta inteira ou parte da qual é usada para fins farmacêuticos.

**Medicamentos**

Qualquer medicamento ou produto similar destinado ao uso humano, que esteja sujeito a controle sob a legislação de saúde no Estado de fabricação ou importação.

**Embalagem**

Todas as operações, incluindo envase e etiquetagem, que um produto a granel tem que sofrer para se tornar um produto acabado.

Nota: O envase estéril não seria normalmente considerado como parte da embalagem, sendo o produto a granel os recipientes primários cheios, mas não finalmente embalados.

**Material de embalagem**

Qualquer material empregado na embalagem de medicamentos, excluindo qualquer embalagem externa usada para transporte ou embarque. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, conforme estejam ou não em contato direto com o produto.

**Procedimentos**

Descrição das operações a serem realizadas, das precauções a serem tomadas e das medidas a serem aplicadas, direta ou indiretamente relacionadas com a fabricação de um medicamento.

**Produção**

Todas as operações envolvidas na preparação de um medicamento, desde o recebimento dos materiais, passando pelo processamento e embalagem, até a sua conclusão como um produto acabado.

**Qualificação**

Ação de provar que qualquer equipamento funciona corretamente e, na verdade, leva aos resultados esperados. A palavra validação é, por vezes, ampliada para incorporar o conceito de qualificação.

**Controle de qualidade**

Vide o Capítulo 1.

**Quarentena**

Estado das matérias-primas ou das embalagens, produtos intermediários, a granel ou acabados, isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto se aguarda uma decisão sobre a sua liberação ou recusa.

**Radiofarmacêutico**

Por "medicamento radiofarmacêutico" refere-se a qualquer medicamento que, quando pronto para uso, contiver um ou mais radionuclídeos (isótopos radioativos) incluídos para fins farmacêuticos.

**Conciliação**

Comparação, considerando a variação normal, entre a quantidade de produto ou materiais teoricamente e efetivamente produzidos ou usados.

**Registro**

Vide o Capítulo 4.

**Recuperação**

Introdução de todos ou parte dos lotes anteriores da qualidade exigida em outro lote em um estágio definido de fabricação.

**Reprocessamento**

Retrabalho de todo ou parte de um lote de produto, de qualidade inaceitável, vindo um estágio de produção definido, para que sua qualidade possa ser aceita por uma ou mais operações adicionais.

**Devolução**

Envio ao fabricante ou distribuidor de medicamentos que poderão ou não apresentar um defeito de qualidade.

**Lote de sementes**

*Sistema de lotes de sementes:* Um sistema de lote de sementes é um sistema de acordo com o qual lotes sucessivos de um produto são derivados do mesmo lote de sementes mestre em um dado nível de passagem. Para a produção de rotina, um lote de sementes de trabalho é preparado a partir do lote principal de sementes. O produto final é derivado do lote de sementes em uso e não foi submetido a mais passagens do lote principal de sementes do que a vacina apresentada em estudos clínicos, a fim de ser satisfatória, no que diz respeito à segurança e eficácia. A origem e o histórico de passagens do lote principal de sementes e do lote de sementes em uso são registrados.

*Lote de sementes mestre ou mestras:* Cultura de um microrganismo distribuído a partir de um único volume em contentores, numa única operação, de modo a garantir a uniformidade, evitar a contaminação e assegurar a estabilidade. Um lote principal de sementes em forma líquida é, normalmente, armazenado a  $-70^{\circ}\text{C}$  ou menos. Um lote de sementes mestre liofilizado é armazenado a uma temperatura conhecida, com vistas a garantir a estabilidade.

*Lote de sementes em uso ou operação:* Cultura de um microrganismo derivado do lote principal de sementes e destinada a ser utilizada na produção. Lotes de sementes de uso são distribuídos em recipientes e armazenados como descrito acima para lotes de sementes mestras.

**Especificação**

Vide capítulo 4.

**Matéria-prima**

Qualquer substância utilizada na produção de medicamentos, excluindo os materiais de embalagem.

**Esterilidade**

A esterilidade é a ausência de organismos vivos. As condições dos testes de esterilidade são dadas na Farmacopeia Europeia (ou outra pertinente).\*

**Validação**

Ação de provar, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados (vide também qualificação).

---

\* Os procedimentos e precauções utilizados deverão existir de modo a prover um nível teórico de não mais do que um microrganismo vivo em 10<sup>6</sup> unidades no produto final.