



# BOLETIM DA REPÚBLICA

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

IMPRESA NACIONAL DE MOÇAMBIQUE, E. P.

## AVISO

A matéria a publicar no «Boletim da República» deve ser remetida em cópia devidamente autenticada, uma por cada assunto, donde conste, além das indicações necessárias para esse efeito, o averbamento seguinte, assinado e autenticado: Para publicação no «Boletim da República».

## SUMÁRIO

Conselho de Ministros:

Decreto n.º 29/2019:

Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Para Uso Humano.

Resolução n.º 20/2019:

Nomeia Francisco Pereira para o cargo de Director Executivo do Gabinete de Reconstrução Pós-Ciclone Idai.

## CONSELHO DE MINISTROS

Decreto n.º 29/2019

de 18 de Abril

Havendo necessidade de estabelecer os procedimentos que regem as boas práticas de fabrico de medicamentos para o uso humano, com vista a garantir que os medicamentos fabricados para a República de Moçambique, sejam seguros, eficazes, de boa qualidade, e correspondam às necessidades da população, ao abrigo da alínea f) e i) do n.º 1 do artigo 203, conjugado com o artigo 89, ambos da Constituição da República, e o n.º 4 do artigo 8 da Lei n.º 12/2017, de 8 de Setembro, que aprova a Lei do Medicamento, Vacinas e Outros Produtos Biológicos Para Uso Humano, o Conselho de Ministros decreta:

Artigo 1. É aprovado o Regulamento de Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Para Uso Humano, anexo ao presente decreto e que dele faz parte integrante.

Art. 2. Compete à Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos (ANARME), estabelecer os mecanismos de aplicação do presente Decreto.

Art. 3. O presente Decreto entra em vigor na data da sua publicação.

Aprovado pelo Conselho de Ministro, aos 5 de Fevereiro de 2019.

Publique-se.

O Primeiro-Ministro, *Carlos Agostinho de Rosário*.

## Regulamento de Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Para Uso Humano

### CAPÍTULO I

#### Disposições Gerais

##### ARTIGO 1

(Objecto)

1. O presente Regulamento aprova os procedimentos que estabelecem os requisitos de boas práticas que devem ser observados no fabrico dos medicamentos para uso humano.

2. Os procedimentos de boas práticas de fabrico, objecto deste Decreto, estão em harmonia com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e com a Comunidade de Desenvolvimento da África Austral (SADC).

##### ARTIGO 2

(Objectivo)

1. O presente Regulamento tem por objectivo estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos no fabrico de medicamentos de uso humano para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (BPF) durante as inspecções.

2. De forma a acompanhar o avanço tecnológico ou atender as necessidades específicas de um determinado medicamento, podem ser adoptadas acções alternativas às descritas no presente Regulamento, desde que, essas sejam validadas pelo fabricante e que a qualidade do medicamento seja assegurada.

##### ARTIGO 3

(Âmbito de aplicação)

1. O presente Regulamento aplica-se:

- Aos estabelecimentos fabricantes de medicamentos, nacionais e internacionais, públicos e privados, em todas as operações envolvidas no processo de fabrico, incluindo os medicamentos em desenvolvimento que se destinam à realização de ensaios clínicos;
- Aos estabelecimentos fabricantes de medicamentos sujeitos ao controlo especial, ou medicamentos que contenham substâncias activas sujeitas ao controlo especial, devendo estes obedecer, além dos requisitos contidos no presente Regulamento, ao disposto em legislação específica;
- Aos estabelecimentos fabricantes de medicamentos registados, devidamente licenciados para esta actividade, que devem ser regularmente inspeccionados pelo órgão regulador competente.

2. O presente Regulamento não abrange os aspectos de segurança ocupacional ou protecção ambiental, os quais são

regulamentados por legislação específica; contudo, o fabricante deve garantir a segurança dos funcionários e tomar as medidas necessárias para a protecção do meio ambiente.

#### ARTIGO 4

##### (Definições)

O significado dos termos e expressões usados no presente regulamento, constam do glossário em anexo, que dele é parte integrante.

### CAPÍTULO II

#### Procedimentos de Boas Práticas de Fabrico

##### ARTIGO 5

##### (Gestão da Qualidade)

1. A gestão da qualidade determina a implementação da "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e directrizes gerais relativas à qualidade, formalmente expressas e autorizadas pela gestão de topo da empresa.

2. Os elementos básicos da gestão da qualidade devem ser:

- a) Infra-estrutura apropriada ou "sistema da qualidade", englobando instalações, procedimentos, processos e recursos organizacionais;
- b) Acções sistemáticas necessárias para assegurar com confiança adequada que um produto (ou serviço) cumpre com os seus requisitos de qualidade.

3. Dentro de uma organização, a garantia da qualidade é utilizada como uma ferramenta de gestão e em situações contratuais, a garantia da qualidade também serve para gerar confiança nos seus fornecedores.

4. Os conceitos de garantia da qualidade, Boas Práticas de Fabrico e o controlo da qualidade estão inter-relacionados e contemplados na gestão da qualidade. Eles estão descritos neste Regulamento de forma a dar ênfase às suas relações e a sua importância para o fabrico de medicamentos.

##### ARTIGO 6

##### (Garantia da Qualidade)

1. A "Garantia da qualidade" é um conceito muito amplo que, para além de abranger os aspectos mencionados nas alíneas a) e b) deste artigo, deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou colectivamente a qualidade de um produto, devendo:

- a) Abranger o conjunto de acções adoptadas com o objectivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos;
- b) Incorporar as BPF e outros factores, incluindo a pesquisa e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados no objectivo deste Regulamento.

2. O sistema de garantia da qualidade apropriado ao fabrico de medicamentos deve assegurar que:

- a) Os medicamentos sejam planificados e desenvolvidos de forma que cumpram com as exigências das Boas Práticas de Fabrico e outros requisitos, tais como os de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas Clínicas (BPC);
- b) As operações de produção e controlo sejam claramente especificadas em documento formalmente aprovado e as exigências das Boas Práticas de Fabrico cumpridas;
- c) As responsabilidades da gestão sejam claramente especificadas nas descrições dos cargos;

d) Sejam tomadas providências para o fabrico, distribuição e uso correto de matérias-primas e materiais de embalagem;

e) Sejam realizados todos os controlos necessários nas matérias-primas, produtos intermédios e produtos a granel, bem como outros controlos em processo, calibrações e validações;

f) O produto acabado seja correctamente processado e conferido de acordo com os procedimentos definidos;

g) Os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes que os responsáveis tenham certificado que cada lote de produção foi produzido e controlado de acordo com os requisitos do registo e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controlo e à libertação de medicamentos;

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

i) Haja um procedimento de auto-inspecção e/ou auditoria interna da qualidade que avalie regularmente a efectividade e aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade;

j) Os desvios sejam relatados, investigados e registados;

k) Haja um sistema de controlo de mudanças;

l) Sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objectivo de verificar a consistência do processo e assegurar a sua melhoria contínua.

3. O fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos no acto do registo e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada, nomeadamente:

- a) O cumprimento deste objectivo é responsabilidade da gestão de topo da empresa e exige a participação e o compromisso dos funcionários, em todos os níveis da organização, das empresas fornecedoras e dos distribuidores;
- b) Para que o objectivo seja atingido de forma confiável, deve haver um sistema da Garantia da Qualidade totalmente estruturado e correctamente implementado, que incorpore as Boas Práticas de Fabrico;
- c) O sistema de Garantia da Qualidade deve estar totalmente documentado e ter a sua efectividade monitorada;
- d) Todas as partes do sistema de Garantia da Qualidade devem contar com um pessoal competente e habilitado, além de possuir, equipamentos, instalações suficientes e adequadas.

##### ARTIGO 7

##### (Boas Práticas de Fabrico para Medicamentos - BPF)

1. As BPF são parte integrante da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requisitos para o registo.

2. O cumprimento das BPF tem como finalidade principal a diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos acabados.

3. Os riscos são constituídos essencialmente por contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

## 4. As BPF determinam que:

- a) Todos os processos de fabrico devem ser claramente definidos e sistematicamente revistos em função da experiência adquirida; além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;
- b) Sejam realizadas as qualificações e validações necessárias;
- c) Sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo:
  - i) Pessoal qualificado e devidamente treinado;
  - ii) Instalações, espaço adequados e identificados;
  - iii) Equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados;
  - iv) Materiais, recipientes e rótulos apropriados;
  - v) Procedimentos, instruções aprovados e vigentes;
  - vi) Armazenamento e transporte adequados;
  - vii) Instalações, equipamentos e pessoal qualificado para o controlo em processo.
- d) As instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;
- e) Os funcionários devem ser treinados para desempenharem correctamente os procedimentos;
- f) Devem ser feitos registos (manualmente e/ou por meio de instrumentos de registo) durante a produção, para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estejam em conformidade com o esperado.
- g) Quaisquer desvios significativos devem ser registados e investigados;
- h) Os registos referentes ao fabrico e distribuição que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;
- i) O armazenamento seja adequado e a distribuição dos produtos minimize qualquer risco à sua qualidade;
- j) Esteja implementado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua comercialização ou distribuição;
- k) As reclamações sobre os produtos comercializados devem ser examinadas, registadas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas;
- l) Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adoptadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

## ARTIGO 8

## (Sanitização e Higiene) \*

1. O fabrico de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que devem ser observados em todas as suas etapas.
2. As actividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos, utensílios, materiais de produção, recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.
3. As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas por meio de um amplo programa de sanitização e higiene.

## ARTIGO 9

## (Qualificação e Validação)

1. De acordo com as Boas Práticas de Fabrico, a empresa deve identificar quais trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação estejam sob controlo.
2. Os elementos chave de um programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados num plano mestre de validação.
3. A qualificação e a validação devem estabelecer e fornecer evidências documentadas de que:
  - a) As instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projectados em conformidade com as exigências de Boas Práticas de Fabrico (qualificação de projecto - QP);
  - b) As instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projecto (qualificação de instalação - QI);
  - c) As instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planificadas (qualificação de operação - QO);
  - d) Um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda as suas especificações e atributos de qualidade (validação do processo - VP, também chamada em alguns casos de qualificação de desempenho - QD).
4. Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, local de fabrico, sistemas computadorizados, equipamentos ou processos, que possa afectar a qualidade do produto, directa ou indirectamente, deve ser qualificado e/ou validado.
5. A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoria, o qual deve ser com base em uma revisão periódica.
6. O compromisso de manter o estado contínuo de qualificação/validação, deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual da qualidade ou plano mestre de validação.
7. A responsabilidade pela realização da validação deve ser claramente definida.
8. Os estudos de validação são uma parte essencial das Boas Práticas de Fabrico e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e aprovados.
9. Os relatórios de qualificação e validação contendo resultados e conclusões devem ser preparados e arquivados.
10. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizados.
11. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados.

## ARTIGO 10

## (Reclamações de Produtos no Mercado)

1. Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos, com possíveis desvios da qualidade, devem ser cuidadosamente investigadas e registadas de acordo com procedimentos escritos.
2. Quando o desvio da qualidade for comprovado, devem ser adoptadas acções preventivas e correctivas.

3. Deve ser designada, pessoa responsável pela recepção das reclamações e pelas medidas a serem adoptadas, sendo que:

- a) A pessoa designada deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la na sua função;
- b) Se a pessoa designada não for o responsável técnico, este deve estar ciente de qualquer reclamação, investigação ou recolha dos produtos no mercado.

4. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as acções a serem adoptadas em caso de reclamação relacionada a possíveis desvios da qualidade de um produto, incluindo a necessidade de realizar uma possível recolha.

5. Deve ser dada atenção especial a reclamações decorrentes de possíveis falsificações ou cargas roubadas.

6. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as acções a serem adoptadas, incluindo a comunicação às autoridades reguladoras competentes.

7. Qualquer reclamação referente ao desvio da qualidade deve ser registada, devendo conter os detalhes originais fornecidos pelo reclamante e ser completamente investigada.

8. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ser envolvida na investigação do desvio em questão.

9. Se for detectado um desvio da qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de desvio num determinado lote, deve ser levado em consideração a possibilidade de que outros lotes apresentem o mesmo problema e, portanto, estes devem ser verificados.

10. Se outros lotes contiverem produto reincorporado do lote com desvio, esses devem ser especialmente investigados.

11. Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de uma determinada reclamação devem ser registadas e referidas nos registos do lote correspondente.

12. Os registos de reclamações devem ser regularmente revistos com a finalidade de detectar quaisquer indícios de problemas específicos ou recorrentes, que exijam maior atenção e possam justificar a recolha dos produtos comercializados.

13. As autoridades reguladoras competentes devem ser informadas pelo fabricante ou detentor do registo quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabrico, deterioração de produto, roubo de carga ou quando estiver sob investigação qualquer outro problema que tenha impacto na qualidade do produto.

#### ARTIGO 11

##### (Recolha de Produtos no Mercado)

1. Deve haver um sistema que retire imediata e efectivamente do mercado os produtos que apresentem desvios da qualidade ou que estejam sob suspeita.

2. Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adoptadas e por coordenar o processo de recolha do produto no mercado.

3. Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em todos os aspectos da recolha e com o grau de urgência necessário.

4. Devem ser estabelecidos procedimentos para a organização de qualquer actividade de recolha. A empresa deve ser capaz de iniciar a recolha de forma imediata em toda a cadeia de distribuição.

5. A empresa deve dispor de um procedimento escrito que descreva o armazenamento dos produtos recolhidos, numa área segura e separada, enquanto se decide sobre seu destino.

6. Todas as autoridades reguladoras competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado, devem ser

imediatamente informadas sobre qualquer intenção da recolha de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio da qualidade.

7. Os registos de distribuição de lotes devem estar disponíveis e devem conter informações suficientes sobre os distribuidores e clientes directos, incluindo as amostras para ensaios clínicos e as amostras médicas, de forma a permitir uma recolha efectiva.

8. O progresso do processo de recolha deve ser monitorizado, registado, deve incluir a disposição do produto e deve ser emitido um relatório final, incluindo uma reconciliação entre as quantidades distribuídas e recolhidas dos produtos.

9. A efectividade das providências de recolha deve ser testada e avaliada periodicamente.

#### ARTIGO 12

##### (Contrato de Produção e/ou Análise)

1. Os contratos de produção e/ou análise devem ser claramente definidos, acordados e controlados, de forma a evitar interpretações erróneas que possam resultar num produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória.

2. Todas as condições estabelecidas no contrato de produção e/ou análise, incluindo quaisquer propostas de mudança em condições técnicas ou de outra natureza, devem estar de acordo com o registo do produto.

3. O contrato deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.

4. No caso do contrato de análise, a aprovação final para liberação do produto para a comercialização deve ser realizada pela pessoa designada da empresa contratante.

#### ARTIGO 13

##### (Do Contratante)

1. O contratante é responsável por avaliar a competência do contratado em realizar correctamente os processos ou testes contratados, pela aprovação das actividades do contrato, bem como por assegurar em contrato que os princípios de Boas Práticas de Fabrico descritos neste regulamento sejam seguidos.

2. O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para a realização das operações contratadas de forma correcta, de acordo com o registo do produto e quaisquer outras exigências legais.

3. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, processo ou ensaios que possam colocar em risco as instalações, os equipamentos, o pessoal, os materiais ou outros produtos.

4. O contratante deve assegurar que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado cumprem com suas especificações e que esses sejam libertados pela pessoa autorizada.

#### ARTIGO 14

##### (Do Contratado)

1. O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante.

2. A contratação do fabrico somente pode ser efectuada por fabricantes que detenham autorização para a actividade de fabricar.

3. É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato.

4. O contratado deve abster-se de qualquer actividade que possa afectar de forma negativa a qualidade do produto fabricado e/ou analisado para o contratante.

**ARTIGO 15**

**(Do Contrato)**

1. Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte.

2. O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa autorizada, ao libertar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce a sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registo.

3. Os aspectos técnicos do contrato devem ser estabelecidos por pessoas competentes, com conhecimento adequado em tecnologia farmacêutica, controlo da qualidade e Boas Práticas de Fabrico.

4. Todos os procedimentos de produção e controlo da qualidade devem estar de acordo com o registo do produto envolvido e devem ser acordados por ambas as partes.

5. O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaios de controlo e libertação dos materiais, pela produção e pela realização dos controlos da qualidade, incluindo os controlos em processo, assim como a responsabilidade pela amostragem.

6. Os registos de produção, de análise e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos pelo contratante ou estarem disponíveis.

7. Quaisquer registos relevantes para a avaliação da qualidade de um produto objecto de reclamações ou de suspeita de desvios devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos sobre desvios/recolha do contratante.

8. O contrato deve descrever a gestão das matérias-primas, produtos intermédios, a granel e acabados, caso sejam reprovados.

9. O contrato deve descrever também o procedimento a ser seguido caso a análise contratada demonstre que o produto testado deve ser reprovado.

**ARTIGO 16**

**(Auto-Inspecção e Auditorias da Qualidade)**

1. O objectivo da auto-inspecção é avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico por parte do fabricante em todos os seus aspectos.

2. O programa de auto-inspecção deve ser planificado para detectar qualquer desvio na implementação das Boas Práticas de Fabrico e para recomendar acções correctivas necessárias.

3. As auto-inspecções devem ser realizadas de forma rotineira e, além disso, podem ser realizadas em ocasiões especiais, como por exemplo, no caso de recolha, rejeições repetidas de produtos ou antes de uma inspecção a ser realizada por uma autoridade competente.

4. O pessoal responsável pela auto-inspecção deve ser capaz de avaliar a implementação das Boas Práticas de Fabrico de forma objectiva.

5. Todas as recomendações de acções correctivas devem ser implementadas.

6. O procedimento de auto-inspecção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento.

**ARTIGO 17**

**(Procedimentos para Auto-Inspecção)**

Deve ser estabelecido um procedimento escrito para a auto-inspecção. O procedimento pode incluir questionários sobre requisitos de Boas Práticas de Fabrico abrangendo pelo menos os seguintes aspectos:

- a) Pessoal;
- b) Instalações, incluindo vestiários;
- c) Manutenção de prédios e equipamentos;
- d) Armazenamento das matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios e produtos acabados;
- e) Equipamentos;
- f) Produção e controlos em processo;
- g) Controlo da qualidade;
- h) Documentação;
- i) Sanitização e higiene;
- j) Programas de validação e revalidação;
- k) Calibração de instrumentos ou sistemas de medição;
- l) Procedimentos de recolha;
- m) Gestão das reclamações;
- n) Controlo de rótulos;
- o) Resultados de auto-inspecções anteriores e quaisquer medidas correctivas tomadas;
- p) Sistemas computadorizados relevantes às Boas Práticas de Fabrico;
- q) Transporte de medicamentos e intermediários;
- r) Gestão de resíduos.

**ARTIGO 18**

**(Competências da Equipa de Auto-Inspecção)**

1. A Garantia da Qualidade deve nomear uma equipa para conduzir a auto-inspecção, formada por profissionais qualificados, especialistas nas suas próprias áreas de actuação e familiarizados com as Boas Práticas de Fabrico.

2. Os membros da equipa podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.

**ARTIGO 19**

**(Frequência da Auto-Inspecção)**

1. A frequência com que as auto-inspecções são conduzidas deve estar estabelecida em procedimento.

2. A frequência pode depender das características da empresa, devendo ser preferencialmente anual.

**ARTIGO 20**

**(Relatório de Auto-Inspecção)**

Deve ser elaborado um relatório após o fim de uma auto-inspecção, que deve incluir:

- a) Resultados da auto-inspecção;
- b) Avaliação e conclusões; e
- c) Acções correctivas recomendadas.

**ARTIGO 21**

**(Acções de Acompanhamento de Auto-Inspecção)**

1. Deve haver um programa eficaz de acompanhamento das actividades de auto-inspecção.

2. A administração da empresa deve avaliar tanto os relatórios de auto-inspecção como as acções correctivas recomendadas, se necessárias.

ARTIGO 22

(Auditorias da Qualidade)

1. A complementação da auto-inspecção com auditorias da qualidade pode ser necessária.
2. A auditoria da qualidade consiste no exame e na avaliação de todo ou parte de determinado sistema da qualidade, com o objectivo específico de aperfeiçoá-lo.
3. Em geral, é realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipa designada pelo responsável para tal finalidade.
4. As auditorias podem ser estendidas aos fornecedores e aos contratados.

ARTIGO 23,

(Qualificação dos Fornecedores)

1. A pessoa responsável pela Garantia da Qualidade deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.
2. Antes dos fornecedores serem incluídos na lista de fornecedores qualificados, esses devem ser avaliados seguindo um procedimento ou programa previamente definido.
3. A avaliação deve incluir o atendimento aos requisitos legais, bem como considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos.

ARTIGO 24

(Pessoal)

1. O estabelecimento e a manutenção de um sistema de Garantia da Qualidade e o fabrico de medicamentos dependem das pessoas que os realizam.
  - I. Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as actividades pelas quais o fabricante é responsável.
  - II. Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em documentos formalmente aprovados e devem ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.
  - III. O fabricante deve possuir um número adequado de funcionários com as qualificações necessárias e experiência prática.
  - IV. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.
  - V. A empresa deve possuir um organograma.
  - VI. Todos os funcionários com cargos de responsabilidade devem ter as suas funções específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las. As suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que possuam o nível de qualificação satisfatório.
  - VII. Não deve haver faltas ou sobreposições não justificáveis nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das Boas Práticas de Fabrico.
  - VIII. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das Boas Práticas de Fabrico e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, de acordo com as necessidades.
  - IX. Todo o pessoal deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade.
  - X. Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controlo da qualidade.

12. O pessoal que não trabalha nestas áreas não deve usá-las como passagem para outras áreas.

ARTIGO 25

(Pessoal Chave)

1. A pessoal chave inclui os responsáveis pela produção, garantia da qualidade, controlo da qualidade e o Director técnico.
2. Os cargos chave devem ser ocupados por pessoas que trabalham a tempo inteiro.
3. Os responsáveis pela produção e controlo da qualidade devem ser independentes entre si.
4. Em algumas empresas pode ser necessário delegar algumas funções; no entanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

ARTIGO 26

(Competências do Pessoal Chave)

1. O pessoal chave responsável pela produção, garantia da qualidade e controlo da qualidade de medicamentos deve possuir experiência prática e qualificação adequada. O nível de instrução deve ser, pelo menos de Licenciatura em Farmácia ou Ciências Farmacêuticas e incluir os estudos de uma combinação dos seguintes campos de conhecimento:
  - a) Tecnologia e ciências farmacêuticas;
  - b) Química (analítica ou orgânica) ou bioquímica;
  - c) Microbiologia;
  - d) Farmacologia e toxicologia;
  - e) Fisiologia; e
  - f) Outras ciências afins.
2. Os responsáveis pela Produção, Controlo e Garantia da Qualidade devem exercer em conjunto, determinadas actividades relativas à qualidade, tais como:
  - a) Autorização dos procedimentos e documentos, inclusive as suas actualizações;
  - b) Monitorização e controlo do ambiente de fabrico;
  - c) Estabelecimento e monitorização das condições de higiene;
  - d) Validação de processo e calibração de instrumentos analíticos;
  - e) Treinamento, incluindo a aplicação dos princípios de garantia da qualidade;
  - f) Aprovação e monitorização de fornecedores de materiais;
  - g) Aprovação e monitorização dos fabricantes contratados;
  - h) Especificações e monitorização das condições de armazenamento de materiais e produtos;
  - i) Controlos em processo;
  - j) Arquivo de documentos/registos;
  - k) Monitorização do cumprimento das Boas Práticas de Fabrico;
  - l) Inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorizar factores que possam afectar a qualidade do produto.

ARTIGO 27

(Responsável pela Produção)

1. O responsável pela produção tem as seguintes responsabilidades:
  - a) Assegurar que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com os procedimentos apropriados, com o objectivo de alcançar a qualidade exigida;

- b) Aprovar as instruções relativas às operações de produção, inclusive os controlos em processo, e assegurar a estrita implementação das mesmas;
- c) Assegurar que os registos de produção sejam avaliados e assinados por uma pessoa autorizada;
- d) Verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos;
- e) Assegurar que as validações dos processos, as calibrações e controlo dos equipamentos sejam executados e registadas e que os relatórios estejam disponíveis;
- f) Assegurar que seja realizado o treinamento inicial, contínuo e adequado às necessidades do pessoal da área de produção.

## ARTIGO 28

**(Responsável pelo Controlo da Qualidade)**

O responsável pelo Controlo da Qualidade tem as seguintes atribuições:

- a) Aprovar ou rejeitar as matérias-primas, os materiais de embalagem e os produtos intermédios, a granel e acabados em relação à sua especificação;
- b) Avaliar os registos analíticos dos lotes;
- c) Assegurar que sejam realizados todos os ensaios necessários;
- d) Participar na elaboração das instruções para amostragem, as especificações, os métodos de ensaio e os procedimentos de controlo da qualidade;
- e) Aprovar e monitorizar as análises realizadas, sob contrato;
- f) Verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos do controlo da qualidade;
- g) Assegurar que sejam feitas as validações necessárias, inclusive a validação dos métodos analíticos e calibração dos equipamentos de controlo; e
- h) Assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal da área de Controlo da Qualidade, de acordo com as necessidades do sector.

## ARTIGO 29

**(Responsável pela Garantia da Qualidade)**

O responsável pela Garantia da Qualidade tem as seguintes responsabilidades:

- a) Rever a documentação dos lotes produzidos;
- b) Aprovar ou rejeitar os produtos acabados para comercialização;
- c) Aprovar em carácter final todos os documentos relacionados às Boas Práticas de Fabrico;
- d) Assegurar o correcto cumprimento das actividades de validação;
- e) Coordenar as actividades relacionadas à investigação de desvios e adopção de medidas preventivas e correctivas;
- f) Investigar adequadamente as reclamações recebidas;
- g) Coordenar o sistema de controlo de mudanças;
- h) Coordenar e participar do programa de auto-inspecções e auditorias;
- i) Assegurar a execução de um programa contínuo de treinamento; e
- j) Coordenar acções de recolha.

## ARTIGO 30

**(Responsável pela Libertação de Lote)**

A libertação de um lote ou produto acabado pode ser delegada a uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual

irá libertar o produto de acordo com os procedimentos aprovados, através da revisão da documentação do lote.

2. A pessoa autorizada para aprovação e libertação de um lote deve sempre assegurar que os seguintes requisitos foram cumpridos:

- a) O lote foi fabricado de acordo com o registo do produto;
- b) Os princípios e normas das Boas Práticas de Fabrico foram seguidos;
- c) Os processos de fabrico e controlo foram validados;
- d) Todas as verificações e testes necessários foram realizados, consideradas as condições e registos de fabrico;
- e) Quaisquer mudanças planificadas, desvios no fabrico ou no controlo da qualidade foram notificados e investigados antes da libertação. Tais mudanças podem precisar de notificação e aprovação da Autoridade Reguladora;
- f) Quaisquer medidas adicionais de amostragem, inspecção, testes e verificações foram realizadas ou iniciadas, para atender às mudanças planificadas ou aos desvios encontrados;
- g) Toda documentação necessária de produção e controlo da qualidade foi concluída e aprovada pelos respectivos responsáveis;
- h) Auditorias, auto-inspecções e verificações pontuais apropriadas foram realizadas por equipas experientes e treinadas;
- i) Que o controlo da qualidade atestou o cumprimento integral das especificações;
- j) Todos os factores relevantes foram considerados, incluindo quaisquer outros não especificamente associados ao lote de produção sob revisão.

## ARTIGO 31

**(Lotes Não Conforme)**

1. Se um determinado lote não estiver de acordo com as especificações ou apresentar qualquer divergência, esse deve ser investigado.

2. Se necessário, a investigação deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado.

3. Deve haver registo da investigação, que deve conter a conclusão e as acções de acompanhamento necessárias.

## ARTIGO 32

**(Responsabilidades do Director Técnico)**

1. O Director Técnico deve assegurar o cumprimento das exigências técnicas e regulamentares relativas à qualidade dos produtos acabados.

2. O Director Técnico deve ainda assegurar a realização de outras actividades, incluindo as seguintes:

- a) Implementação e estabelecimento do sistema da qualidade;
- b) Desenvolvimento do manual da qualidade da empresa;
- c) Auto-inspecções;
- d) Auditorias externas (auditorias de fornecedores);
- e) Programas de validação.

## ARTIGO 33

**(Formação e Capacitação do Pessoal)**

1. O fabricante deve treinar os funcionários envolvidos com as actividades de garantia de qualidade, produção, controlo da

qualidade, bem como todo o pessoal cujas actividades possam interferir na qualidade do produto, mediante um programa escrito e definido.

2. O pessoal recém-contratado deve receber treinamento específico à sua posição de trabalho, além de treinamento básico sobre a teoria e prática das BPF.

3. Também deve ser dado treinamento contínuo e a sua efectividade prática deve ser avaliada periodicamente.

4. Os programas de treinamento aprovados devem estar disponíveis e os registos de treinamento devem ser mantidos.

5. O pessoal que trabalha nas áreas limpas, em áreas onde há risco de contaminação e ainda áreas de manipulação de materiais altamente activos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber treinamento específico.

6. O conceito de garantia da qualidade e todas as medidas que auxiliam o seu entendimento e implementação devem ser totalmente discutidos durante as sessões de treinamento.

7. Visitantes ou pessoal não treinado, preferencialmente, não devem entrar nas áreas de produção e controlo da qualidade.

8. Caso a entrada seja inevitável, os visitantes ou pessoal não treinado devem receber informações relevantes previamente, em particular sobre higiene pessoal, bem como sobre a utilização de vestuário de protecção apropriada, devendo ser acompanhados por um profissional designado.

9. As equipas de consultores e de contratados devem ser qualificadas para os serviços de treinamento que prestam. Devem ser incluídas evidências da qualificação nos registos de treinamento.

#### ARTIGO 34

##### (Higiene Pessoal)

1. Todo o pessoal deve ser submetido a exames periódicos de saúde, incluindo os de admissão e de demissão.

2. Os funcionários que conduzem inspecções visuais também devem ser submetidos a exames de acuidade visual periodicamente.

3. Todo o pessoal deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal.

4. Todo o pessoal envolvido nos processos de fabrico deve cumprir com as normas de higiene e, particularmente, deve ser instruído a lavar as suas mãos adequadamente antes de entrar nas áreas de produção.

5. Devem ser afixados e observados sinais e ou instruções para a lavagem das mãos.

6. O pessoal com suspeita ou com confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afectar de forma adversa a qualidade dos produtos não deve manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios e a granel ou produtos acabados até que a sua condição de saúde não represente risco ao produto.

7. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar ao seu supervisor imediato quaisquer condições relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.

8. Deve ser evitado o contacto directo entre as mãos do operador e as matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermédios ou a granel.

9. Os funcionários devem usar vestuários limpos e apropriados a cada área de produção para que seja assegurada a protecção do produto contra contaminação.

10. Os uniformes, caso sejam reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes fechados até que sejam lavados e quando for o caso, desinfectados e esterilizados.

11. Os uniformes devem ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos. A lavagem dos uniformes é da responsabilidade da empresa.

12. Para que seja assegurada a protecção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Protecção Colectiva (EPC) e Equipamento de Protecção Individual (EPI) de acordo com as actividades desenvolvidas.

13. É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais no laboratório de controlo da qualidade, nas áreas de produção e armazenamento, ou em quaisquer outras áreas em que tais acções possam influenciar adversamente na qualidade do produto.

14. Procedimentos de higiene pessoal, incluindo o uso dos vestuários apropriados, devem ser aplicados a todos que entrarem nas áreas de produção.

#### ARTIGO 35

##### (Instalações)

1. As instalações devem ser localizadas, planificadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem realizadas.

2. O projecto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujidade ou qualquer efeito adverso que possa afectar a qualidade dos produtos.

3. Devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza quando houver dispersão de pós, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura, processamento e embalagem de pós.

4. As instalações utilizadas no fabrico de medicamentos devem ser projectadas e construídas de forma a possibilitar a limpeza adequada.

5. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza.

6. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.

7. As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfectadas de acordo com procedimentos escritos detalhados. Devem ser mantidos registos das limpezas.

8. O fornecimento de energia eléctrica, a iluminação, a temperatura, a humidade e a ventilação das instalações devem ser apropriados, de modo a não afectar directa ou indirectamente a qualidade dos medicamentos durante os processos de fabrico ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

9. As instalações devem ser planificadas e equipadas de forma a oferecer a máxima protecção contra a entrada de insectos, pássaros ou outros animais.

10. Deve haver um procedimento para o controlo de pragas e roedores.

11. As instalações devem ser planificadas para garantir o fluxo lógico de materiais e do pessoal.

#### ARTIGO 36

##### (Áreas auxiliares)

1. As salas de descanso e refeitórios devem ser separados das áreas de fabrico e controlo.

2. As instalações dos vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriadas para o número de utilizadores.

3. Os sanitários não devem ter comunicação directa com as áreas de produção ou armazenamento.

4. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção.

5. Se as ferramentas e peças de reposição forem mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em salas ou armários reservados para este fim.

6. O biotério deve ser isolado das demais áreas, possuir entrada separada e sistema de ventilação exclusivo.

#### ARTIGO 37

##### (Áreas de Armazenamento)

1. As áreas do armazém devem ter capacidade suficiente para possibilitar o armazenamento ordenado de materiais e produtos, tais como, matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, a granel e acabados, nas suas condições sejam elas de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido, com a separação apropriada.

2. As áreas do armazém devem ser projectadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de armazenamento; devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados.

3. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, tais como temperatura e humidade, essas devem ser providenciadas, controladas, monitoradas e registadas.

4. As áreas da recepção e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas.

5. Na impossibilidade de separação, procedimentos apropriados devem ser adaptados para evitar misturas.

6. A área da recepção deve ser projectada e equipada para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

7. Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento.

8. A área deve ser claramente demarcada e o acesso à mesma somente pode ser efectuado por pessoas autorizadas.

9. Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.

10. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efectuado em área identificada e isolada fisicamente.

#### ARTIGO 38

##### (Materiais Altamente Activos, Radioactivos, Narcóticos e Outros Medicamentos Perigosos)

Materiais altamente activos, radioactivos, narcóticos, outros medicamentos perigosos e substâncias que apresentam riscos especiais de abuso, incêndio ou explosão devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas, identificadas e quando apropriado devidamente segregadas, de acordo com legislação específica vigente.

#### ARTIGO 39

##### (Amostragem e Armazenamento dos Materiais de Embalagem e Rotulagem)

1. Deve ser dada atenção especial à amostragem e ao armazenamento seguro dos materiais de embalagem impressos, por serem considerados críticos à qualidade dos medicamentos quanto à sua rotulagem.

2. Deve haver uma área específica para amostragem de matérias-primas.

3. A amostragem deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

#### ARTIGO 40

##### (Áreas de Pesagem das Matérias-Primas)

As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no armazém ou na área de produção, devendo

ser específicas e projectadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

#### ARTIGO 41

##### (Segregação das Áreas de Produção)

1. Devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de determinados medicamentos, tais como certas preparações biológicas (ex. microrganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), de forma a minimizar o risco de danos graves à saúde devido à contaminação cruzada.

2. Em alguns casos, tais como materiais altamente sensibilizantes, a segregação deve também ocorrer entre eles.

3. A produção de certos produtos altamente activos como alguns antibióticos, certas hormonas, substâncias citotóxicas deve ser realizada em áreas segregadas.

4. Em casos excepcionais, como acidentes (incêndio, inundação etc.) ou situações de emergência (guerra etc.) o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações pode ser aceite, desde que, sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as validações necessárias (incluindo validação de limpeza).

5. O fabrico de produtos como herbicidas e pesticidas não é permitido nas mesmas instalações que se destinam à produção de medicamentos.

6. Quando forem produzidos medicamentos altamente activos ou altamente sensibilizantes devem ser utilizados sistemas adequados de tratamento do ar na exaustão.

#### ARTIGO 42

##### (Especificações das Áreas de Produção)

1. As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à sequência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.

2. As áreas de produção, incluindo as de armazenamento de materiais em processo, devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes medicamentos ou seus componentes, evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errada de qualquer etapa de fabrico ou controlo.

3. Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermédios ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e tecto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não liberte partículas.

4. As tubulações de instalação eléctrica, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projectadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza.

5. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.

6. Os ralos devem ser de tamanho adequado, instalados de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gases e mantidos fechados quando não estiverem em uso.

7. Deve ser evitada a instalação de valetas de drenagem abertas; se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.

8. As áreas de produção devem possuir sistema de tratamento de ar adequado aos produtos manuseados, às operações realizadas e ao ambiente externo.

9. O sistema de tratamento deve incluir filtração de ar adequada para evitar a contaminação e a contaminação cruzada, controlo de temperatura e, quando necessário, de humidade e de diferenciais de pressão.

10. As áreas de produção devem ser regularmente monitorizadas a fim de assegurar o cumprimento das especificações.

11. As instalações para o enchimento e embalagem de medicamentos devem ser especificamente planificadas e construídas de forma a evitar misturas ou contaminação cruzada.

12. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controlos visuais.

#### ARTIGO 43

##### (Áreas de Controlo da Qualidade)

1. Os laboratórios de controlo da qualidade devem ser separados das áreas de produção.

2. As áreas em que são empregados ensaios biológicos, microbiológicos ou de radioisótopos devem ser separadas umas das outras.

3. Os laboratórios de controlo da qualidade devem ser adequados às operações a que se destinam.

4. Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada.

5. Deve haver espaço para o armazenamento adequado das amostras, padrões de referência (se necessário, com refrigeração), solventes, reagentes e registos.

6. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos, biológicos ou com radioisótopos devem ser independentes e separadas e contar com instalações independentes, especialmente o sistema de ar.

7. Pode ser necessária a utilização de salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências eléctricas, vibrações, contacto excessivo com humidade e outros factores externos.

#### ARTIGO 44

##### (Equipamentos)

1. Os equipamentos devem ser projectados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma que sejam compatíveis com as operações a serem realizadas.

2. O projecto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros, permitirem limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira, sujidade e evitar efeito negativo na qualidade dos produtos.

3. Os equipamentos devem ser instalados de forma a minimizar qualquer risco de erro ou contaminação.

4. A tubulação fixa deve ser claramente identificada, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direcção do fluxo.

5. Todas as tubulações e dispositivos devem ser adequadamente identificados e deve-se dar preferência ao uso de conexões ou adaptadores não intercambiáveis para gases e líquidos perigosos.

6. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e do controlo da qualidade devem possuir a faixa de trabalho e a precisão requeridas, devendo ser periodicamente calibrados.

7. Os equipamentos de produção devem ser limpos, conforme procedimentos de limpeza aprovados e validados, quando couber.

8. Os equipamentos e instrumentos analíticos devem ser adequados aos métodos realizados.

9. Os equipamentos de lavagem, limpeza e secagem devem ser escolhidos e utilizados de forma a não representar uma fonte de contaminação.

10. Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar qualquer riscos para os produtos.

11. As partes destes equipamentos em contacto directo com o produto não devem ser reactivas, aditivas ou absorptivas de forma a interferir na qualidade do produto.

12. Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controlo da qualidade.

13. Quando não for possível, o equipamento em desuso ou com defeito deve estar devidamente identificado para evitar o seu uso.

14. Equipamentos fechados devem ser utilizados sempre que apropriado.

15. Quando são utilizados equipamentos abertos, ou quando são abertos durante qualquer operação, devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação.

16. Os equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com procedimentos de limpeza validados para evitar a contaminação cruzada.

17. No caso de equipamentos dedicados, devem ser utilizados procedimentos de limpeza validados, considerando resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação, quando aplicável.

18. Devem ser mantidos os desenhos actualizados dos equipamentos e dos sistemas de suporte críticos.

#### ARTIGO 45

##### (Materiais)

Estão incluídos no conceito de materiais, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os gases, os solventes, os materiais auxiliares ao processo, os reagentes e os materiais de rotulagem.

#### ARTIGO 46

##### (Manuseio de Materiais)

1. Nenhum material utilizado em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controlo de pragas deve entrar em contacto directo com o produto.

2. Os materiais devem ser de qualidade apropriada a fim de minimizar os riscos à saúde.

3. Na sua chegada, todos os materiais e todos os produtos acabados devem ser colocados em quarentena imediatamente após a recepção ou produção, até que sejam libertados para uso ou comercialização.

4. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante, de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do stock, obedecendo à regra primeiro que expira, primeiro que sai.

5. A água utilizada no fabrico de produtos farmacêuticos deve ser adequada para o uso a que se pretende.

#### ARTIGO 47

##### (Matérias-Primas)

1. A aquisição de matérias-primas deve ser realizada por uma equipa qualificada e treinada.

2. As matérias-primas devem ser adquiridas somente de fornecedores aprovados pela empresa, preferencialmente, directamente do produtor.

3. As especificações estabelecidas pelo fabricante, relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores.

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

ARTIGO 48

(Recepção das Matérias-Primas)

1. Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto à integridade da embalagem e do rótulo, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores.
2. Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.
3. Os recipientes devem ser limpos e rotulados com as informações necessárias.
4. Quando forem utilizados rótulos de identificação interna, esses devem ser anexados aos recipientes de forma que as informações originais sejam mantidas.
5. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afectar a qualidade da matéria-prima, devem ser registados, relatados ao departamento de controlo da qualidade e investigados.
6. Se uma entrega de material contiver lotes diferentes, cada lote deve ser individualmente amostrado, analisado e libertado.

ARTIGO 49

(Identificação das Matérias-Primas)

1. As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas.
2. Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:
  - a) Nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;
  - b) Nome do fabricante e respectivo número de lote;
  - c) Quando aplicável, número do lote atribuído pelo fornecedor e o número do lote dado pela empresa no momento da recepção;
  - d) Situação da matéria-prima no armazém (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido);
  - e) Data de fabrico, data de re-teste ou prazo de validade e quando aplicável, a data de reanálise.
3. É permitida a identificação por sistema electrónico válido. Neste caso, não é necessário constar no rótulo todas as informações acima descritas.

ARTIGO 50

(Manuseio das Matérias-Primas)

1. Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente da matéria-prima.
2. Os recipientes dos quais tenham sido retirados amostras devem ser identificados.
3. Somente as matérias-primas libertadas pelo departamento de controlo da qualidade e que estejam dentro do prazo previsto para sua utilização devem ser utilizadas.
4. As matérias-primas devem ser manuseadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos.
5. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e correctamente identificados.
6. As matérias-primas pesadas ou medidas, assim como os seus respectivos pesos ou volumes, devem ser conferidas por outro funcionário ou sistema automatizado de conferência, devendo ser mantidos os seus registos.
7. As matérias-primas pesadas ou medidas para cada lote de produção devem ser mantidas juntas e visivelmente identificadas como tal.

ARTIGO 51

(Aquisição, Manuseio e Controlo da Qualidade dos Materiais de Embalagem)

1. A aquisição, o manuseio e o controlo da qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos, devem ser realizados da mesma forma que as matérias-primas.
2. Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado.
3. Rótulos em bobinas devem ser utilizados sempre que possível.
4. Rótulos fraccionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas.
5. Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.
6. Cada lote de material de embalagem, incluindo material impresso, deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.
7. Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias desactualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registado.
8. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no acto da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

ARTIGO 52

(Produtos Intermédios e a Granel)

1. Os produtos intermédios e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições específicas determinadas para cada produto.
2. Os produtos intermédios e os produtos a granel adquiridos, devem ser manuseados na sua recepção como se fossem matérias-primas.

ARTIGO 53

(Produtos Acabados)

1. Os produtos acabados devem ser mantidos em quarentena até a sua libertação final.
2. Após a libertação, os produtos acabados devem ser armazenados como stock disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

ARTIGO 54

(Materiais Reprovados, Recuperados e Reprocessados)

1. Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas.
2. Tais materiais e produtos podem ser devolvidos aos fornecedores ou, quando aplicável, reprocessados ou destruídos dentro de um prazo justificável e a acção adoptada deve ser aprovada pela pessoa autorizada.
3. O reprocesso ou recuperação de produtos reprovados deve ser excepcional.
4. O reprocesso ou recuperação é permitido apenas se a qualidade do produto final não for afectada, as suas especificações forem atendidas e ainda se for realizado em conformidade com um procedimento definido e autorizado, após avaliação dos riscos envolvidos.

5. Deve ser mantido o registo do reprocesso ou da recuperação.
6. Um lote reprocessado ou recuperado deve receber um novo número de lote.
7. A introdução de lotes anteriores ou parte desses em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto em uma etapa definida de fabrico deve ser autorizada previamente.
8. Essa recuperação deve ser feita de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade.
9. A recuperação deve ser registada.
10. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto acabado que tenha sido reprocessado, ou que tenha sofrido incorporação, deve ser considerada pelo Controlo da Qualidade.

## ARTIGO 55

## (Produtos Recolhidos)

1. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja uma decisão sobre seu destino.
2. A decisão deve ser tomada o mais rápido possível e em conformidade com a legislação específica sobre a recolha de medicamentos no mercado.

## ARTIGO 56

## (Produtos Devolvidos)

1. Os produtos devolvidos devem ser destruídos, a menos que seja possível assegurar que sua qualidade continua satisfatória; nesses casos, podem ser considerados para revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas somente após avaliação crítica realizada pela área da qualidade, conforme procedimento escrito.
2. Devem ser considerados na avaliação, a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde sua expedição.
3. Em caso de dúvida sobre a qualidade, os produtos devolvidos não devem ser considerados adequados para nova expedição ou reutilização.
4. Qualquer medida tomada deve ser registada.

## ARTIGO 57

## (Reagentes e Meios de Cultura)

1. Deve haver registos para a recepção e a preparação de reagentes e meios de cultura.
2. Os reagentes preparados devem ser feitos de acordo com procedimentos escritos, apropriadamente rotulados e os seus registos mantidos.
3. O rótulo deve indicar a concentração, a data da preparação, o factor de padronização, o prazo de validade, a data da próxima padronização e as condições de armazenamento.
4. O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.
5. Devem ser feitos controlos positivos, assim como negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura.
6. O tamanho do inóculo utilizado nos controlos positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.

## ARTIGO 58

## (Padrões de Referência)

1. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem.
2. Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados.

3. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopeia reconhecida deve ser de mais elevado grau de pureza possível do ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir a sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência.

4. Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do medicamento.

5. Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado.

6. A documentação de caracterização deve estar disponível e ser mantida sob a responsabilidade de uma pessoa autorizada.

7. Os padrões de referência oficiais devem ser utilizados somente para o propósito descrito na respectiva monografia.

8. Os padrões de referência devem ser armazenados de acordo com as recomendações do fabricante.

9. Devem ser seguidas as recomendações do fabricante quanto à correcta utilização, incluindo o pré-tratamento (dessecação, correcção de teor etc.) dessas substâncias.

10. Todos os padrões secundários ou de trabalho devem ser padronizados em relação a um padrão de referência.

11. Caso necessário, devem ser realizadas verificações apropriadas em intervalos regulares com a finalidade de assegurar a padronização dos padrões secundários.

12. Todos os padrões de referência devem ser armazenados e utilizados de forma que não afectem negativamente a sua qualidade.

## ARTIGO 59

## (Materiais Residuais)

1. Devem ser tomadas acções quanto o armazenamento apropriado e seguro dos materiais residuais a serem eliminados.
2. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser armazenados em locais de acesso restrito.
3. O material residual deve ser recolhido em recipientes adequados, mantido em local específico e eliminado de forma segura em intervalos regulares e frequentes.
4. O material residual não deve ser acumulado.

## ARTIGO 60

## (Materiais Diversos)

Não deve ser permitido que produtos raticidas, insecticidas, agentes fumegantes e produtos de limpeza contaminem os equipamentos, matérias-primas, materiais de embalagem, materiais em processo ou produtos acabados.

## ARTIGO 61

## (Documentação Sistema de Garantia da Qualidade)

1. A documentação constitui parte essencial do Sistema de Garantia da Qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das Boas Práticas de Fabrico.
2. A documentação tem como objectivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabrico e controlo, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido no fabrico saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo.
3. A documentação tem a finalidade de garantir que a pessoa autorizada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da libertação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade e assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.

4. Todos os documentos devem estar facilmente disponíveis, reunidos em uma única pasta ou separados.

#### ARTIGO 62

##### (Gestão da Documentação)

1. Os documentos devem ser redigidos, revistos, aprovados e distribuídos somente a pessoas designadas.
2. Devem atender a todas as etapas de fabrico autorizadas pelo registo.
3. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa autorizada.
4. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias.
5. O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo.
6. O título, a natureza e o seu objectivo devem ser apresentados de forma clara, precisa e correcta.
7. Deve ser disposto de forma ordenada e ser de fácil verificação.
8. Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.
9. Os documentos devem ser regularmente revistos e actualizados.
10. Quando determinado documento for revisto, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão obsoleta.
11. Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo definido em procedimento.
12. Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indeléveis.
13. Deve ser deixado espaço suficiente para cada entrada de dados.
14. Toda alteração efectuada em qualquer documento deve ser assinada, datada e possibilitar a leitura da informação original.
15. Quando for o caso, deve ser registado o motivo da alteração.
16. Deve ser mantido registo de todas as acções efectuadas de tal forma que, todas as actividades significativas referentes ao fabrico de medicamentos possam ser rastreadas.
17. Todos os registos devem ser retidos por, pelo menos, um ano após expirar o prazo de validade do produto acabado.
18. Os dados podem ser registados por meio de um sistema de processamento electrónico, por meios fotográficos ou outros meios confiáveis.
19. As fórmulas-mestre/fórmulas padrão e os Procedimentos Operacionais Padrão relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis e a exactidão dos dados registados deve ser verificada.
20. Se o registo dos dados for feito através do processamento electrónico, somente pessoas designadas podem modificar os dados mantidos nos computadores.
21. Deve haver registo das alterações realizadas.
22. O acesso aos computadores deve ser restrito por senhas ou outros meios.
23. A entrada de dados considerados críticos, quando inserida manualmente num sistema, deve ser conferida por outra pessoa autorizada.
24. Os registos electrónicos dos dados dos lotes devem ser protegidos por meio de cópias em fita magnética, microfilme, impresso em papel ou outros meios.
25. Durante o período de retenção, os dados devem estar prontamente disponíveis.

#### ARTIGO 63

##### (Requisitos Para Rótulos)

1. A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e nos produtos deve ser clara, sem ambiguidade e em formato aprovado pela empresa, contendo os dados necessários.
2. Podem ser utilizadas além do texto, cores diferenciadas que indiquem a sua condição (em quarentena, aprovado, reprovado, limpo, dentre outras).
3. Todos os produtos acabados devem ser identificados, conforme legislação vigente.
4. Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanham devem indicar a concentração, a data de fabrico, a data em que o rótulo foi aberto, as condições de armazenamento e, quando aplicável, o prazo de validade e o número de controlo.

#### ARTIGO 64

##### (Especificações e Ensaio de Controlo da Qualidade)

1. Os métodos de controlo da qualidade devem ser validados antes de serem adoptados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis.
2. Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas da sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.
3. Todas as especificações de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos acabados devem estar devidamente autorizadas, assinadas e datadas, bem como mantidas pelo Controlo da Qualidade ou pela Garantia da Qualidade.
4. Devem ser realizados ensaios nos produtos intermédios e no produto a granel, quando couber.
5. Devem também existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.
6. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam actualizadas conforme as novas edições da farmacopeia apresentada no acto de registo do medicamento ou outros compendios oficiais.
7. As farmacopeias, os padrões de referência, as referências de espectrometria e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controlo da qualidade.

#### ARTIGO 65

##### (Especificações para Matérias-Primas e Materiais de Embalagem)

1. As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos devem possuir uma descrição, incluindo no mínimo:
  - a) Código interno de referência;
  - b) Referência da monografia farmacopeica, se houver; e
  - c) Requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.
2. Dependendo da prática adoptada pela empresa, podem ser adicionados outros dados às especificações, tais como:
  - a) Identificação do fornecedor e do produtor original dos materiais;
  - b) Amostra do material impresso;
  - c) Orientações sobre a amostragem, os testes de qualidade e as referências utilizada nos procedimentos de controlo;
  - d) Condições de armazenamento e as precauções; e
  - e) Período máximo de armazenamento antes que seja realizada uma nova análise.

3. Os materiais de embalagem devem atender às especificações dando ênfase a sua compatibilidade com os medicamentos.

4. O material deve ser examinado em relação à presença de defeitos e marcas de identificação corretas.

5. Os documentos com a descrição dos procedimentos de ensaio de controlo devem indicar a frequência de execução de ensaios de cada matéria-prima, conforme determinado pela sua estabilidade.

#### ARTIGO 66

##### (Especificações para Produtos Intermédios e a Granel)

1. As especificações dos produtos intermédios e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermédios forem utilizados na avaliação do produto final.

2. Essas especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos acabados.

#### ARTIGO 67

##### (Especificações para Produtos Acabados)

As especificações para produtos acabados devem incluir:

- a) Nome genérico do produto e marca ou denominação comercial, quando for o caso;
- b) Nome (s) do(s) princípio(s) activo(s);
- c) Fórmula ou referência à mesma;
- d) Forma farmacêutica e detalhes de embalagem;
- e) Referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controlo;
- f) Requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;
- g) Condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso; e
- h) Prazo de validade.

#### ARTIGO 68

##### (Fórmula Mestre/Padrão)

1. Deve existir uma fórmula mestre/padrão autorizada para cada produto com indicação do tamanho de lote a ser fabricado.

2. A fórmula mestre/padrão deve incluir:

- a) O nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;
- b) Descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;
- c) Lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com as suas respectivas DCI); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que são exclusivos para cada material. Deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo;
- d) Declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;
- e) Indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;
- f) Os métodos (ou referência a eles) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;
- g) Instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção (verificação dos materiais, pré-tratamentos, a sequência da adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas etc.);

h) Instruções relativas a quaisquer controlos em processo com os seus limites de aceitação;

i) Exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento;

j) Quaisquer precauções especiais a serem observadas.

#### ARTIGO 69

##### (Instruções de Embalagem)

1. Deve haver instruções autorizadas referentes ao processo de embalagem, relativas a cada produto, ao tamanho e tipo de embalagem.

2. As instruções devem incluir os seguintes dados:

- a) Nome do produto;
- b) Descrição da forma farmacêutica, concentração e via de administração do medicamento, quando for o caso;
- c) Tamanho da embalagem, expresso em número, peso ou volume do produto contido no recipiente final;
- d) Listagem completa de todo material de embalagem necessária para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;
- e) Amostra ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde o número do lote do produto e sua data de validade devem ser impressos ou gravados;
- f) Precauções especiais, tais como a verificação dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;
- g) Descrição das operações de embalagem e dos equipamentos a serem utilizados;
- h) Detalhes dos controlos em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os critérios de aceitação.

#### ARTIGO 70

##### (Registos de Produção)

1. Devem ser mantidos registos da produção de cada lote.

2. Os registos devem se basear na fórmula mestre/padrão aprovada e em uso, evitando erros de transcrição.

3. Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como se os documentos e materiais necessários para o processo planificado estão disponíveis.

4. Deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para o uso. Estas verificações devem ser registadas.

5. Durante o processo de produção, todas as etapas desenvolvidas devem ser registadas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação.

6. Os registos da execução de tais etapas devem ser devidamente datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrónica e ratificados pelo supervisor da área.

7. Os registos dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

- a) Nome do produto;
- b) Número do lote que estiver a ser fabricado;
- c) Datas e horários de início e fim das principais etapas intermediárias de produção;
- d) Nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;

- e) Identificação do(s) operador(es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da(s) pessoa(s) que verifica(m) cada uma dessas operações;
- f) Número dos lotes e/ou o número de controlo analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;
- g) Qualquer operação ou evento relevante observado na produção e os principais equipamentos utilizados;
- h) Controlos em processo realizados, identificação da(s) pessoa(s) que os tenha(m) executado e resultados obtidos;
- i) Quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da produção (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado; e
- j) Observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de fabrico ou instruções de produção.

#### ARTIGO 71

##### (Registos da Embalagem)

1. Devem ser mantidos registos da embalagem de cada lote ou parte de lote, de acordo com as instruções de embalagem.
2. Os registos devem ser preparados de forma a evitar erros de transcrição.
3. Antes do início de qualquer operação de embalagem, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planificadas, e que o equipamento está limpo e adequado para uso. Estas verificações devem ser registadas.
4. Durante o processo de embalagem, todas as etapas desenvolvidas devem ser registadas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação.
5. Os registos da execução de cada etapa devem ser datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrónica e ratificados pelo supervisor da área.
6. Os registos dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:
  - a) O nome do produto, o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planificada de produto acabado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;
  - b) A(s) data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;
  - c) O nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem;
  - d) A identificação dos operadores nas etapas principais;
  - e) Verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controlos em processo;
  - f) Detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos, às linhas de embalagem utilizadas e, quando necessário, as instruções e registos relativos ao armazenamento de produtos não embalados;
  - g) Amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo amostras contendo a aprovação para a impressão e verificação regular (quando

apropriado), contendo o número de lote, a data de fabrico, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;

- h) Observações sobre quaisquer problemas especiais, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções de embalagem, com autorização por escrito da pessoa designada;
- i) As quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação, e produtos a granel entregues para serem embalados;
- j) As quantidades de todos os materiais utilizados, destruídos ou devolvidos ao stock e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.

#### ARTIGO 72

##### (Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e Registos associados)

1. Os Procedimentos Operacionais Padrão e os registos associados a possíveis acções adoptadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis para:
  - a) Montagem e qualificação de equipamentos;
  - b) Aparato analítico e calibração;
  - c) Manutenção, limpeza e sanitização;
  - d) Pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;
  - e) Monitoramento ambiental;
  - f) Controlo de pragas;
  - g) Reclamações;
  - h) Recolha;
  - i) Devoluções.
2. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão e registos para a recepção da matéria-prima e de materiais de embalagem primário e material impresso.
3. Os registos da recepção devem incluir, no mínimo:
  - a) Nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;
  - b) Denominação interna e/ou código do material;
  - c) A data da recepção;
  - d) O nome do fornecedor e do nome do fabricante;
  - e) O lote ou número de referência do fabricante;
  - f) A quantidade total e o número de recipientes recebidos;
  - g) O número atribuído ao lote após a recepção;
  - h) Qualquer comentário relevante (por exemplo, o estado dos recipientes).
4. Deve haver um Procedimento Operacional Padrão para a identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e libertados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).
5. Os Procedimentos Operacionais Padrão devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento (por exemplo, utilização, calibração, limpeza, manutenção) e colocados próximos aos equipamentos.
6. Deve haver um Procedimento Operacional Padrão para a amostragem e ser definida a área responsável e as pessoas designadas pela recolha das amostras.
7. As instruções de amostragem devem incluir:
  - a) O método e o plano de amostragem;
  - b) Os equipamentos a serem utilizados;
  - c) Quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer comprometimento da sua qualidade;

- d) A(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) colectada(s);
- e) Instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;
- f) Tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, rotulagem, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não;
- g) Quaisquer precauções a serem observadas, principalmente quanto à amostragem de material estéril ou nocivo.

8. Deve haver um Procedimento Operacional Padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objectivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou acabado seja identificado com um número de lote específico.

9. O Procedimento Operacional Padrão que trata da numeração de lotes deve assegurar a rastreabilidade durante todas as etapas de produção, incluindo embalagem.

10. O Procedimento Operacional Padrão para numeração de lotes deve assegurar que os números de lotes não serão usados de forma repetida, o que também se aplica ao reprocessamento.

11. A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registada.

12. Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controlo realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabrico, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados.

13. Os ensaios realizados devem ser registados.

14. Os registos de análises devem incluir ao menos os seguintes dados:

- a) O nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;
- b) O número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ou fornecedor;
- c) Referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;
- d) Os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);
- e) Data(s) e número(s) de referência do(s) ensaio(s);
- f) Identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;
- g) Identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos;
- h) Declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada por pessoa designada.

15. Devem estar disponíveis procedimentos escritos relativos a aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, relativos à libertação do produto acabado para venda por uma pessoa autorizada.

16. Devem ser mantidos registos da distribuição de cada lote de um produto de forma a, por exemplo, facilitar a recolha do lote, se necessário.

17. Devem ser mantidos registos para equipamentos principais e críticos, tais como qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou manutenção, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.

18. Os registos do uso dos equipamentos e das áreas onde os produtos estiverem sendo processados devem ser feitos em ordem cronológica.

19. Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes frequência, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a serem utilizados, bem como instalações e equipamentos a serem limpos.

20. Devem estar disponíveis procedimentos para sistemas computadorizados definindo as regras de segurança (utilizadores/senhais), manutenção de sistemas e infra-estrutura informática, gestor de desvios em tecnologia da informação, recuperação de dados e backup.

#### ARTIGO 73

##### (Boas Práticas na Produção)

1. As operações de produção devem seguir os Procedimentos Operacionais Padrão escritos, claramente definidos, aprovados e em conformidade com o registo aprovado, com o objectivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

2. Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como a recepção, limpeza, quarentena, amostragem, armazenamento, rotulagem, dispensa, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritas e, quando necessário, registado.

3. Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado.

4. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada, com a participação do Controlador da Qualidade, quando aplicável.

5. Devem ser realizadas verificações sobre os rendimentos e reconciliação de quantidades para assegurar que não há discrepâncias fora dos limites aceitáveis.

6. As operações com produtos distintos não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala ou área, a menos que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.

7. Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com granel, equipamentos, salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificadas com a indicação do produto ou material processado, sua concentração (quando aplicável) e o número do lote.

8. A indicação deve mencionar a etapa de produção e quando aplicável, deve ser registado também o nome do produto processado anteriormente.

9. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

10. Os produtos não farmacêuticos e os que não são objecto de controlo pela Autoridade Reguladora Nacional não devem ser produzidos em áreas ou com equipamentos destinados à produção de medicamentos.

11. Os controlos em processo não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, nem riscos de contaminação cruzada ou mistura.

#### ARTIGO 74

##### (Prevenção da Contaminação Cruzada e Contaminação Microbiana Durante a Produção)

1. Quando são usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pós.

2. Devem ser tomadas providências para o controlo apropriado do ar (por exemplo, insulamento e exaustão de ar dentro das especificações previamente estabelecidas).

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

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

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

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

7. Atenção especial também deve ser dada a produtos cuja contaminação pode causar maiores danos aos utilizadores, como aqueles administrados por via parenteral ou aplicados em feridas abertas, produtos administrados em grandes doses e/ou por longos períodos de tempo.

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

- a) Produção em áreas exclusivas e fechadas (ex.: as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos, os demais derivados beta-lactâmicos, os preparados biológicos com organismos vivos, determinados hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente activos);
- b) Produção em campanha (separação por tempo) seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado. Para os produtos mencionados na alínea(a), o princípio do trabalho em campanha somente é aplicável em casos excepcionais como sinistros ou situações de emergência;
- c) Utilização de antecâmaras, diferenciais de pressão e insuflamento de ar e sistemas de exaustão;
- d) Redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;
- e) Uso de vestuários de protecção onde os produtos ou materiais são manipulados;
- f) Utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;
- g) Utilização de "sistema fechado" de produção;
- h) Ensaios de resíduos;
- i) Utilização de rótulos em equipamentos que indiquem o estado de limpeza.

9. Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adoptadas para prevenir a contaminação cruzada.

10. Essa verificação deve ser feita em conformidade com Procedimentos Operacionais Padrão.

11. As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis à contaminação por microrganismos devem ser monitorizadas periodicamente, por exemplo, monitoramento microbiológico e de material particulado, quando apropriado.

#### ARTIGO 75

##### (Operações de Produção)

1. Antes do início de qualquer operação de produção devem ser adoptadas as providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.

2. Todos os controlos em processo e controlos ambientais devem ser realizados e registados.

3. Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades.

4. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que seja feita a sua manutenção.

5. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados.

6. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco de forma a evitar contaminação.

7. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento e/ou recipiente pode permanecer sujo antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes do novo uso.

8. Os limites de tempo devem ser fundamentados nos dados de validação.

9. Os recipientes utilizados no enchimento e embalagem devem ser limpos antes da operação.

10. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal.

11. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registado.

12. Deve ser assegurado que a tubulação ou outros equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correcta.

13. As tubulações utilizadas no transporte de água purificada ou água para injectáveis e, quando apropriado, outros tipos de tubulação, devem ser higienizados e mantidas de acordo com procedimentos escritos que determinem os limites de contaminação microbiana e as medidas a serem adoptadas em caso de contaminação.

14. Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medições, pesagens, registos e controlos devem ser submetidos à manutenção e à calibração a intervalos pré-estabelecidos e os registos de tais operações devem ser mantidos.

15. Para assegurar um funcionamento satisfatório, os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes de serem utilizados para ensaios analíticos.

16. As datas de calibração, manutenção e futuras calibrações devem estar claramente estabelecidas e registadas, preferencialmente numa etiqueta afixada no instrumento ou equipamento.

17. As operações de reparação e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.

#### ARTIGO 76

##### (Operações de Embalagem)

1. Na programação das operações de embalagem devem existir procedimentos que minimizem a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições.

2. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns aos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.

3. Antes de iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos utilizados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente.

4. A libertação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação.

5. A verificação deve ser registada.

6. O nome e o número de lote do produto em processo devem ser exibidos em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.

7. As etapas de enchimento e de fecho devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem.

8. Deve ser verificado e registado o correcto desempenho das operações de impressão realizadas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem.

9. Deve ser dada maior atenção às impressões manuais, as quais devem ser conferidas em intervalos regulares.

10. A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adoptadas operações de embalagem manual.

11. Deve-se dar preferência a rótulos de alimentação por rolos a rótulos avulsos, para evitar misturas.

12. A verificação em linha de todos os rótulos por meios electrónicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores electrónicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estejam a funcionar correctamente.

13. Quando os rótulos são anexados manualmente, devem ser realizados controlos em processo com maior frequência.

14. As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.

15. A inspecção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, pelo menos, as seguintes verificações:

- a) Aspecto geral das embalagens;
- b) Se as embalagens estão completas;
- c) Se estão a ser utilizados os produtos e os materiais de embalagem correctos;
- d) Se as impressões realizadas estão correctas; e
- e) O funcionamento correcto dos monitores da linha de embalagem.

16. As amostras retiradas na linha de embalagem para inspecção em linha não devem retornar ao processo de embalagem sem a devida avaliação.

17. Os produtos envolvidos em ocorrências anormais durante o procedimento de embalagem somente devem ser reintroduzidos após serem submetidos à inspecção, investigação e aprovação por pessoa autorizada. Devem ser mantidos registos detalhados dessas operações.

18. Qualquer discrepância, significativa ou não comum, observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e do número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes que o lote seja libertado.

19. Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote não utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registado.

20. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao *stock*, devem ser seguidos procedimentos escritos.

#### ARTIGO 77

##### (Boas Práticas no Controlo da Qualidade)

1. O Controlo da Qualidade é responsável pelas actividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de libertação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos acabados não sejam aprovados até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória.

2. O controlo da qualidade não deve resumir-se às operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.

3. A independência do controlo da qualidade em relação à produção é fundamental.

4. Cada fabricante (detentor de uma autorização de fabrico) deve possuir um departamento de Controlo da Qualidade.

5. O Departamento de Controlo da Qualidade deve estar sob a responsabilidade de uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, que tenha um ou vários laboratórios de controlo à sua disposição.

6. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as actividades de controlo da qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade.

7. As exigências básicas para o controlo da qualidade são as seguintes:

- a) Instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados, devem estar disponíveis para amostragem, inspecção e análise de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, a granel e acabados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para a monitorização ambiental;
- b) Amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, a granel e acabados devem ser colectadas conforme definido em procedimentos aprovados e por pessoal qualificado pelo Controlo da Qualidade;
- c) Devem ser realizadas qualificações e validações necessárias relacionadas ao controlo da qualidade;
- d) Devem ser feitos registos (manual ou por meio electrónico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspecção e testes foram de facto realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registados e investigados;
- e) Os produtos acabados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registo; os componentes devem ter a pureza exigida, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;
- f) Devem ser registados os resultados das análises realizadas nos materiais e produtos intermédios, a granel e acabados;
- g) Nenhum lote de produto deve ser aprovado antes da avaliação da conformidade com as especificações constantes no registo pela(s) pessoa(s) autorizada(s);
- h) Devem ser retidas amostras suficientes de matérias-primas e produtos para permitir uma análise futura. O produto retido deve ser mantido na sua embalagem final, a menos que a embalagem seja excepcionalmente grande.

8. O controlo da qualidade tem como outras atribuições estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controlo da qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correcta dos reagentes, padrões e outros materiais de sua utilização, garantir que a estabilidade dos ingredientes activos e medicamentos seja monitorizada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar da monitorização ambiental.

9. Todas essas operações devem ser realizadas em conformidade com procedimentos escritos e, quando necessário, registadas.

10. O pessoal do controlo da qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação.

## ARTIGO 78

**(Controlo de Controlo de Matérias-Primas e Produtos Intermedios, a Granel e Acabados)**

1. Todos os ensaios devem seguir procedimentos escritos e aprovados.
2. Os resultados devem ser verificados pelo responsável antes que os materiais ou produtos sejam libertados ou reprovados.
3. As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.
4. A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado.
5. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.
6. Durante a amostragem deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está a ser amostrado.
7. Todos os equipamentos utilizados na amostragem e que entrarem em contacto com os materiais devem estar limpos.
8. Alguns materiais particularmente perigosos ou potentes requerem precauções especiais.
9. Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos e, se necessário, esterilizados e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.
10. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:
  - a) O nome do material amostrado;
  - b) O número do lote;
  - c) O número do recipiente do qual a amostra foi retirada;
  - d) O número da amostra;
  - e) A assinatura da pessoa responsável pela colecta;
  - f) A data da amostragem.
11. Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado.
12. As investigações devem ser concluídas, as medidas correctivas e preventivas adoptadas e os registos mantidos.

## ARTIGO 79

**(Ensaio para Matérias-Primas e Materiais de Embalagem)**

1. Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam libertados para uso, o responsável pelo Controlo da Qualidade deve garantir que estes foram testados quanto à conformidade com as especificações.
2. Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de todos os recipientes de matéria-prima.
3. É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorrectamente rotulado.
4. A qualificação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:
  - a) A natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabrico;
  - b) O sistema de garantia da qualidade do fabricante da matéria-prima;
  - c) As condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas;

- d) A natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.

5. Com tal qualificação, é possível a isenção do teste de identificação em amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima nos seguintes casos:

- a) Matérias-primas provenientes de uma planta mono produtora;
- b) Matérias-primas adquiridas directamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante.

6. A isenção prevista no parágrafo anterior não se aplica para os seguintes casos:

- a) Matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores e distribuidores, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento;
- b) Matérias-primas fraccionadas;
- c) Matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.

7. Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado antes do uso.

8. Em substituição à realização de testes de controlo da qualidade, o fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida por meio de avaliação periódica dos resultados apresentados e de auditorias às suas instalações, o que não exclui a necessidade da realização do teste de identificação.

9. Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e ter a sua autenticidade assegurada.

10. Os certificados devem conter as seguintes informações:

- a) Identificação do fornecedor, assinatura do funcionário responsável;
- b) Nome e número de lote do material testado;
- c) Descrição das especificações e dos métodos utilizados;
- d) Descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.

## ARTIGO 80

**(Controlo em Processo)**

Devem ser mantidos registos de controlo em processo, os quais devem fazer parte da documentação do lote.

## ARTIGO 81

**(Disposições de Produtos Acabados)**

1. Para a libertação dos lotes deve ser assegurada a conformidade com as especificações estabelecidas mediante ensaios laboratoriais.

2. Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas devem ser reprovados.

## ARTIGO 82

**(Amostras de Referência)**

1. As amostras retidas de cada lote de produto acabado devem ser mantidas por, pelo menos, 12 (doze) meses após o prazo de validade, excepto para Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV), que devem ser conservadas por, no mínimo, 30 (trinta) dias após o prazo de validade.

2. Os produtos acabados devem ser mantidos nas suas embalagens finais e armazenados sob as condições recomendadas.

3. Se o produto for embalado em embalagens grandes, excepcionalmente as amostras podem ser guardadas em recipientes menores com as mesmas características e armazenadas sob as condições recomendadas.

4. As amostras de substâncias activas devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o fim dos prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem.

5. Amostras de outras matérias-primas (excipientes), excepto solventes, gases e água, devem ser retidas pelo período mínimo de dois anos após o seu respectivo prazo de validade, se assim permitirem os respectivos estudos de estabilidade efectuados pelo fabricante da matéria-prima.

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

#### ARTIGO 83

##### (Estudos de Estabilidade)

1. O controlo da qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos acabados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermédios e a granel.

2. Devem ser estabelecidas datas e especificações de validade com base nos testes de estabilidade relativos a condições de armazenamento.

3. Deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo os seguintes elementos:

- a) Descrição completa do produto envolvido no estudo;
- b) Todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (quando aplicável), bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;
- c) Previsão quanto à inclusão de um número suficiente de lotes;
- d) Cronograma de ensaio para cada produto;
- e) Instruções sobre condições especiais de armazenamento;
- f) Instruções quanto à retenção adequada de amostras;
- g) Um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.

4. A estabilidade de um produto deve ser determinada antes da comercialização e deve ser repetida após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem e outras que possam influenciar na estabilidade do produto.

#### ARTIGO 84

##### (Infracções e Sanções)

1. Sem prejuízo da responsabilidade criminal, disciplinar, civil e das sanções ou medidas administrativas cuja aplicação houver lugar, são punidas com sanções previstas na Lei n.º 12/2017, de 8 de Setembro.

2. A instrução dos procedimentos para o levantamento dos processos referidos no número anterior cabe a autoridade que tutela a área da saúde, sem prejuízo da intervenção, no domínio das respectivas atribuições, de outras entidades públicas.

## Anexo I

### Parte I

#### Produtos Estéreis

##### A. Regras dos produtos estéreis

As normas aqui apresentadas não substituem nenhuma secção anterior, mas reforçam pontos específicos sobre o fabrico de preparados estéreis, a fim de minimizar os riscos de contaminação por substâncias pirogénicas, partículas viáveis ou não viáveis:

##### B. Considerações Gerais

1. A produção de preparações estéreis deve ser realizada em áreas limpas, cuja entrada de pessoal e de materiais deve ser feita através de antecâmaras.

2. As áreas devem ser mantidas dentro de padrões de limpeza apropriados e, devem conter sistemas de ventilação que utilizem filtros de eficiência comprovada.

3. As diversas operações envolvidas na preparação dos materiais (por ex.: recipientes e tampas), na preparação do produto, no enchimento e na esterilização devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa.

4. As operações de fabrico são divididas em duas categorias: a primeira, onde os produtos sofrem a esterilização final e a segunda, onde parte ou todas as etapas do processo são conduzidas assepticamente.

##### C. Controlo da Qualidade

1. As amostras colectadas para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote e/ou sub-lote, devendo ser dada atenção especial às partes do lote que representem maior risco de contaminação, como por exemplo:

- a) Produtos que tenham passado por processo de enchimento asséptico, as amostras devem incluir os recipientes do início e do fim do lote, e ainda após qualquer interrupção significativa do trabalho;
- b) Produtos que tenham sido esterilizados por calor em sua embalagem final, as amostras devem incluir recipientes das zonas potencialmente mais frias de cada carga.

2. O teste de esterilidade realizado no produto final deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controlo utilizadas para assegurar a esterilidade do produto.

3. A esterilidade dos produtos terminados é assegurada por validação do ciclo de esterilização, no caso de produtos que sofrem a esterilização final e por meio de simulação com meios de cultura para produtos fabricados assepticamente.

4. A documentação do lote e os registos de monitorização ambiental devem ser examinados em conjunto com os resultados dos testes de esterilidade.

5. O procedimento do teste de esterilidade deve ser validado para cada produto.

6. Os métodos farmacopeicos devem ser utilizados para a validação e desempenho do teste de esterilidade.

7. Para produtos injectáveis, a água para injectáveis, os produtos intermediários e os produtos terminados devem ser monitorizados para endotoxinas, utilizando um método farmacopeico que tenha sido validado para cada produto.

8. Para soluções parenterais de grande volume, tal monitorização de água ou intermediários também deve ser feita, além dos testes requeridos pela monografia aprovada do produto terminado.

9. Quando uma amostra é reprovada em um teste, a causa da reprovação deve ser investigada e acções correctivas adoptadas, quando necessário.

10. Os lotes que não foram aprovados no teste inicial de esterilidade não podem ser aprovados com base em um segundo teste, salvo se for realizada uma investigação e o resultado demonstrar claramente que o teste inicial não era válido.

11. A investigação deve contemplar, entre outros aspectos, o tipo de microorganismo encontrado, os registos sobre as condições ambientais e sobre o processamento dos lotes, bem como os registos e procedimentos laboratoriais utilizados no teste inicial.

#### D. Sanitização

1. A sanitização das áreas limpas é um aspecto particularmente importante no fabrico de produtos estéreis.

2. Essas áreas devem ser limpas e higienizadas frequentemente, de acordo com um programa específico aprovado pela Garantia da Qualidade.

3. As áreas devem ser monitorizadas regularmente para a detecção do surgimento de microorganismos resistentes.

4. Tendo em vista a limitada eficácia da radiação ultravioleta, esta não deve ser utilizada como substituta nas operações de desinfecção química.

5. Os desinfetantes e os detergentes devem ser monitorizados para detectar possível contaminação microbiana; sua eficácia deve ser comprovada; as diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e não devem ser guardadas por longos períodos de tempo, a menos que sejam esterilizadas.

6. Os recipientes parcialmente esvaziados não devem ser completados.

7. Os desinfetantes e detergentes utilizados nas áreas grau A e B devem ser esterilizados antes do uso ou ter sua esterilidade comprovada.

8. Deve ser realizado um controlo microbiológico das diferentes classes das áreas limpas durante a operação.

9. Quando forem realizadas operações assépticas, o monitoramento deve ser frequente e os métodos, tais como placas de sedimentação, amostragem volumétrica de ar e de superfícies (ex. swab e placas de contacto) devem ser utilizados.

10. As áreas não devem ser contaminadas pelos métodos de amostragem utilizados.

11. Os resultados de monitorização devem ser revistos para fins de libertação do produto terminado.

12. Superfícies e pessoal devem ser monitorizados após a realização de operações críticas.

13. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de acção para a deteção de contaminação microbiológica, e para a monitorização de tendência da qualidade do ar nas instalações.

14. Os limites expressos em unidades formadoras de colónia (UFC) para a monitorização microbiológica das áreas limpas em operação encontram-se descritos na Tabela 1 disposta no Anexo 1.<sup>2</sup>

#### E. Fabricação de Preparações Estéreis

1. As áreas limpas para o fabrico de produtos estéreis são classificadas de acordo com as suas condições ambientais.

2. Cada etapa de fabrico requer uma condição ambiental apropriada "em operação", para minimizar o risco de contaminação microbiológica e por partículas do produto ou dos materiais utilizados.

3. Para alcançar as condições "em operação", as áreas devem ser desenhadas para atingir certos níveis especificados de pureza do ar na condição "em repouso". A condição "em repouso" é definida como aquela onde a instalação está finalizada, os equipamentos de produção instalados e em funcionamento,

mas não existem pessoas presentes. A condição "em operação" é definida como aquela em que a área está em funcionamento para uma operação definida e com um número especificado de pessoas presentes.

4. As áreas limpas utilizadas no fabrico de produtos estéreis são classificadas em quatro diferentes graus, sendo eles:

a) Grau A: zona de alto risco operacional, por exemplo, enchimento e conexões assépticas. Normalmente estas operações devem ser realizadas sob fluxo unidireccional. Os sistemas de fluxo unidireccional devem fornecer uma velocidade de ar homogénea de aproximadamente  $0.45\text{ m/s} \pm 20\%$  na posição de trabalho;

b) Grau B: em áreas circundantes às de grau A para preparações e enchimento assépticos, e

c) Grau C e D: áreas limpas onde são realizadas etapas menos críticas no fabrico de produtos estéreis.

5. A classificação do ar para os quatro graus é dada na Tabela 2 disposta no ANEXO.

6. Para alcançar os graus B, C e D, o número de trocas de ar deve ser apropriado ao tamanho da sala, aos equipamentos nela existentes e ao número de pessoas que nela trabalham.

7. O número de trocas totais do ar da área deve ser no mínimo de 20 trocas/hora em uma sala com padrão de fluxo de ar adequado e com filtros de alta eficiência de retenção de partículas apropriados (filtros HEPA – high efficiency particulate air).

8. Os diferentes sistemas de classificação de partículas para áreas limpas estão apresentados na Tabela 3 disposta no ANEXO.

9. A condição "em repouso" descrita na Tabela 2 deve ser alcançada após a conclusão das operações, na ausência de pessoal e após um curto período de recuperação.

10. A condição "em operação" para o grau A deve ser mantida nos arredores imediatos do produto sempre que ele estiver exposto ao ambiente.

11. Pode haver dificuldade na demonstração de conformidade à classificação de ar no ponto de enchimento, durante esta operação, devido à formação de partículas/gotículas provenientes do próprio produto.

12. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de acção para o monitoramento microbiológico e de partículas.

13. Caso os limites sejam excedidos, acções correctivas devem ser tomadas, de acordo com o descrito nos procedimentos operacionais.

14. Os graus de cada área de produção são especificados nos itens a seguir e devem ser seleccionados pelo fabricante com base na natureza do processo e nas validações correspondentes.

#### F. Produtos que sofreram esterilização final

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

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

3. O enchimento dos produtos que sofreram esterilização final deve ser feito em um ambiente, no mínimo, grau C;

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

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

### G. Preparação Asséptica

1. Os materiais devem ser manuseados em um ambiente no mínimo grau D após a lavagem;

2. O manuseio de matérias-primas estéreis e materiais, a não ser que sujeitos a esterilização ou filtração esterilizante, deve ser realizado em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B;

3. A preparação de soluções que são esterilizadas por filtração durante o processo deve ser realizada em uma área no mínimo grau C;

4. Se as soluções não forem esterilizadas por filtração, a preparação dos materiais e produtos deve ser feita em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B;

5. O manuseio e enchimento de produtos preparados assepticamente, assim como o manuseio de equipamentos previamente esterilizados deve ser feito em um ambiente grau A, circundado por um ambiente grau B;

6. A transferência de recipientes parcialmente fechados, tais como os utilizados em liofilização, deve ser realizada em ambiente grau A circundado por ambiente grau B antes de completamente fechados, ou a transferência deve ocorrer em bandejas fechadas, em um ambiente grau B;

7. A preparação e enchimento de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deve ser feita em ambiente grau A, circundado por ambiente grau B, quando o produto é exposto e não é posteriormente filtrado.

### H. Produção

1. Devem ser tomadas precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todas as etapas de produção, incluindo as etapas anteriores à esterilização;

2. Preparações contendo microrganismos vivos não podem ser produzidas ou enchidas nas áreas utilizadas para a produção de outros medicamentos;

3. Vacinas feitas com microrganismos inactivados ou com extractos bacterianos podem ser enchidas, após sua inactivação, nas mesmas instalações de outros medicamentos, desde que os procedimentos de inactivação e limpeza sejam validados;

4. A validação dos processos assépticos deve incluir a simulação desses, utilizando meios de cultura;

5. A forma do meio de cultura utilizada deve geralmente ser equivalente à forma farmacêutica do produto;

6. O processo de simulação deve imitar da forma mais fiel possível as operações de rotina, incluindo todas as etapas críticas subsequentes;

7. As condições de pior caso devem ser consideradas na simulação;

8. A simulação deve ser repetida em intervalos regulares e sempre que houver alteração significativa nos equipamentos e processos;

9. O número de recipientes utilizados em uma simulação com meios de cultura deve ser suficiente para assegurar a confiabilidade da avaliação;

10. Para pequenos lotes, o número de recipientes utilizados na simulação deve ser no mínimo igual ao tamanho do lote do produto;

11. Deve ser tomado cuidado para que os processos de validação não influenciem negativamente nos processos de produção;

12. As fontes de provisão de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorizados regularmente quanto à presença de contaminantes químicos e biológicos e, quando for o caso, deve também ser feito o controlo para endotoxinas, a fim de que a água atenda às especificações apropriadas para seu uso;

13. Devem ser mantidos registos dos resultados da monitorização e das medidas adoptadas em caso de desvio;

14. As actividades desenvolvidas nas áreas limpas devem ser as mínimas possíveis, especialmente quando estiverem sendo realizadas operações assépticas;

15. O movimento das pessoas deve ser metódico e controlado, com a finalidade de evitar um desprendimento excessivo de partículas e de microrganismos;

16. A temperatura e a humidade do ambiente não devem ser desconfortavelmente altas devido à natureza dos uniformes utilizados;

17. A presença de recipientes e materiais que gerem partículas nas áreas limpas deve ser reduzida ao mínimo e evitada completamente quando estiver sendo realizado um processo asséptico;

18. Após o processo final de limpeza ou de esterilização, o manuseio de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos deve ser efectuado de tal modo que esses não sejam contaminados novamente;

19. Cada etapa do processamento dos componentes, recipientes de produto a granel e equipamentos deve ser identificada adequadamente;

20. O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos, bem como, o intervalo entre a esterilização e o uso, deve ser o menor possível e estar submetido a um limite de tempo apropriado às condições de armazenamento validadas;

21. O tempo entre o início da preparação de uma determinada solução e sua esterilização deve ser o menor possível;

22. Deve ser estabelecido um tempo máximo permitido para cada produto, que leve em consideração sua composição e o método de armazenamento recomendado;

23. Todo gás que entre em contacto directo com produto, como os destinados a auxiliar no processo de filtração ou enchimento de soluções, deve ser submetido à filtração esterilizante;

24. A integridade dos filtros críticos de gases e de ar deve ser confirmada após o uso;

25. A bio carga dos produtos deve ser monitorizada antes da esterilização;

26. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método utilizado e com o risco de contaminação por substâncias pirogénicas;

27. Todas as soluções, especialmente as soluções parenterais de grande volume devem ser submetidas à filtração para redução de bio carga, se possível imediatamente antes do seu processo de enchimento.

28. Quando soluções aquosas forem colocadas em recipientes selados, os orifícios compensadores de pressão devem estar protegidos, por exemplo, com filtros hidrofóbicos que impeçam a passagem de microrganismos;

29. Os componentes, recipientes de produtos a granel, equipamentos e/ou quaisquer outros artigos necessários na área limpa onde estiverem sendo desenvolvidas actividades assépticas devem ser esterilizados e, sempre que possível, transferidos para as áreas limpas através de esterilizadores de dupla porta embutidos na parede;

30. Outros procedimentos utilizados com o fim de não introdução de contaminantes na área limpa podem ser aceites em algumas circunstâncias (por exemplo, invólucro triplo);

31. Qualquer procedimento novo de fabrico deve ser validado para comprovação de sua eficácia;

32. A validação deve ser repetida a intervalos regulares ou quando forem feitas modificações significativas no processo ou nos equipamentos.

### I. Esterilização

1. Quando possível, os produtos devem preferencialmente ser esterilizados por calor em seu recipiente final;

2. Quando a utilização do método de esterilização por calor não for possível devido à instabilidade da formulação, um método alternativo deve ser utilizado precedido de filtração e/ou processo asséptico;

3. A esterilização pode ser feita mediante a aplicação de calor seco ou húmido, por irradiação com radiação ionizante, por outros agentes esterilizantes gasosos ou por filtração esterilizante com subsequente enchimento asséptico dos recipientes finais estéreis;

4. Cada método tem suas aplicações e limitações particulares. Quando for possível e praticável, a escolha do método deve ser a esterilização por calor;

5. A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima e sua bio carga deve ser monitorizada quando a necessidade para tal tenha sido indicada;

6. Todos os processos de esterilização devem ser validados, considerando as diferentes cargas.

7. O processo de esterilização deve corresponder ao declarado no relatório técnico do Registo do Produto.

8. Deve ser dada atenção especial quando forem utilizados métodos de esterilização que não estejam de acordo com aqueles descritos nas farmacopeias ou outros compêndios oficiais, bem como quando forem utilizados para a esterilização de produtos que não sejam soluções aquosas ou oleosas simples;

9. Antes da adopção de qualquer processo de esterilização, a sua eficácia e sua adequabilidade devem ser comprovadas por meio de testes físicos (inclusive testes de distribuição e penetração de calor) e pelo uso de indicadores biológicos, no sentido de que sejam atingidas as condições de esterilização desejadas em todos os pontos de cada tipo de carga a ser processada;

10. O processo deve ser submetido à revalidação periódica, pelo menos anualmente, e sempre que tiverem sido realizadas mudanças significativas na carga a ser esterilizada ou no equipamento;

11. Os resultados devem ser registados;

12. Para uma esterilização efectiva, todo o material deve ser submetido ao tratamento requerido e o processo deve ser planificado de forma a assegurar a efectiva esterilização;

13. Os indicadores biológicos devem ser considerados apenas como um método adicional de monitorização dos processos de esterilização. Eles devem ser guardados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante e sua qualidade verificada por controlos positivos. Se forem utilizados, devem ser tomadas precauções rigorosas para evitar a contaminação microbiana a partir deles;

14. Devem ser estabelecidos meios claros para diferenciação dos produtos e materiais que tenham sido esterilizados daqueles que não o foram;

15. Cada recipiente, bandeja ou outro tipo de transportador de produtos ou de materiais deve ser visivelmente identificado com o nome do material ou do produto, seu número de lote e a indicação se foi ou não esterilizado;

16. Quando apropriado, podem ser utilizados indicadores tais como fitas de autoclave, para indicar se determinado lote (ou sub-lote) foi ou não submetido ao processo de esterilização, porém, esses indicadores não fornecem informações confiáveis que comprovem que o lote foi de facto esterilizado;

17. Devem ser mantidos os registos de cada ciclo de esterilização;

18. Os registos devem ser aprovados como parte do procedimento de libertação do lote.

### J. Esterilização Final

#### J. A1 Esterilização por Calor

1. Cada ciclo de esterilização por calor deve ser registado com equipamentos apropriados, com exactidão e precisão adequadas, (por exemplo: um gráfico de tempo/temperatura com escala suficientemente ampla);

2. A temperatura deve ser registada a partir de uma sonda instalada no ponto mais frio da câmara de esterilização, ponto esse determinado durante o processo de qualificação;

3. A temperatura deve ser conferida, preferencialmente contra um segundo sensor de temperatura independente, localizado na mesma posição;

4. Os registos do ciclo de esterilização devem fazer parte da documentação do lote;

5. Podem também ser utilizados indicadores químicos e biológicos, não devendo esses substituir os controlos físicos;

6. Deve ser dado tempo suficiente para que a totalidade da carga atinja a temperatura necessária, antes que sejam iniciadas as medições do tempo de esterilização;

7. O tempo deve ser determinado para cada tipo de carga a ser processada;

8. Após a fase de temperatura máxima do ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas as precauções necessárias para impedir a contaminação da carga esterilizada durante a fase de resfriamento;

9. Qualquer fluido ou gás utilizado na fase de resfriamento que entre em contacto directo com o produto ou material não deve ser fonte de contaminação microbiológica;

#### J. A2 Esterilização por Calor húmido

1. A esterilização por calor húmido é indicada somente no caso de materiais permeáveis ao vapor e de soluções aquosas;

2. A temperatura e a pressão devem ser utilizadas para monitorizar o processo;

3. A sonda do registador de temperatura deve ser independente da sonda utilizada pelo controlador da autoclave e deve haver um indicador de temperatura, cuja leitura durante o processo de esterilização deve ser rotineiramente verificada por comparação com os valores obtidos no gráfico;

4. No caso de autoclaves que disponham de um dreno na parte inferior da câmara de esterilização, também é necessário registar a temperatura nessa posição durante todo o processo de esterilização;

5. Quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo de esterilização devem ser feitos controlos periódicos da hermeticidade da câmara;

6. Os materiais a serem esterilizados (quando não são produtos contidos em recipientes selados) devem ser embrulhados em materiais que permitam a remoção de ar e a penetração de vapor, mas que evitem a descontaminação após a esterilização;

7. Todas as partes da carga da autoclave devem estar em contacto com o vapor saturado ou com a água, à temperatura exigida e durante todo o tempo estipulado;

8. Deve ser assegurado que o vapor utilizado na esterilização seja de qualidade adequada ao processo e que não contenha aditivos em quantidades que possam causar contaminação do produto ou do equipamento.

**J.A.III Esterilização por Calor Seco**

1. A esterilização por calor seco pode ser adequada para líquidos não aquosos ou produtos em pó;
2. O processo de esterilização por calor seco deve incluir a circulação forçada de ar dentro da câmara de esterilização e a manutenção de pressão positiva, a fim de evitar a entrada de ar não estéril;
3. Se for inserido ar dentro da câmara, este deve ser filtrado através de filtro de retenção microbiológica;
4. Quando o processo de esterilização por calor seco for também utilizado para remoção de pirogénicos, devem ser realizados ensaios que utilizem endotoxinas, como parte da validação.

**J.A.IV Esterilização por Radiação**

1. A esterilização por radiação é utilizada principalmente em materiais e produtos sensíveis ao calor. Por outro lado, muitos medicamentos e alguns materiais de embalagem são sensíveis à radiação;
2. Esse método somente deve ser aplicado quando não há efeitos nocivos ao produto, comprovados experimentalmente;
3. A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização;
4. Se a esterilização por radiação for realizada por contrato com terceiros, o fabricante tem a responsabilidade de garantir que as exigências previstas no artigo anterior sejam cumpridas e que o processo de esterilização seja validado;
5. As responsabilidades do operador da planta de radiação (ex. uso da dose correta) devem ser especificadas;
6. Durante o processo de esterilização as doses de radiação utilizadas devem ser medidas;
7. Devem ser utilizados dosímetros que sejam independentes da dose aplicada e que indiquem a quantidade real das doses de radiação recebidas pelo produto;
8. Os dosímetros devem ser incluídos na carga em número suficiente e tão próximos uns dos outros que permitam assegurar que há sempre um dosímetro na câmara de radiação;
9. Quando forem utilizados dosímetros plásticos, esses também devem ser utilizados dentro do limite de tempo estabelecido por suas calibrações;
10. As leituras dos valores de absorção dos dosímetros devem ser feitas logo após a exposição à radiação;
11. Os indicadores biológicos somente podem ser utilizados como meio de controlo adicional;
12. Discos coloridos sensíveis à radiação podem ser utilizados para diferenciar as embalagens que foram submetidas à radiação daquelas que não foram; esses não podem ser considerados como indicadores de garantia da esterilidade;
13. Toda a informação obtida durante o processo deve ser registada na documentação do lote;
14. Os efeitos de variações da densidade do material a ser esterilizado devem ser considerados na validação do processo de esterilização;
15. Os procedimentos para a manipulação dos materiais devem assegurar que não há possibilidade de mistura entre os produtos irradiados e os não irradiados;
16. Cada embalagem deve ter um indicador sensível às radiações que identifique aquelas que foram irradiadas;
17. A dose de radiação total deve ser aplicada por um período de tempo pré-estabelecido.

**J.A.V. Esterilização por Gases e Fumegantes**

1. Os métodos de esterilização por gases ou fumegantes somente devem ser usados quando não houver nenhum outro método disponível;

2. Vários gases e fumegantes podem ser usados para esterilização (ex. óxido de etileno, vapores de peróxido de hidrogénio);
3. O óxido de etileno deve ser utilizado somente quando nenhum outro método for aplicável;
4. Durante a validação do processo deve ser comprovado que não há efeitos nocivos para o produto e que o tempo de ventilação é suficiente para que os resíduos do gás e dos produtos reactivos estejam abaixo do limite definido como aceitável para o produto. Estes limites devem ser incorporados às especificações;
5. Deve ser assegurado o contacto directo entre o gás e os microrganismos;
6. Precauções devem ser adoptadas para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais tais como cristais ou proteínas secas;
7. A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afectar significativamente o processo;
8. Antes de serem submetidos à acção do gás, os materiais devem alcançar e manter o equilíbrio com a temperatura e a umidade exigidas pelo processo;
9. O tempo utilizado nesse processo deve ser considerado, de modo a minimizar o tempo anterior à esterilização;
10. Cada ciclo de esterilização deve ser monitorizado com indicadores biológicos adequados, em número apropriado, distribuídos por toda a carga;
11. Os registos devem fazer parte da documentação do lote;
12. Os indicadores biológicos devem ser conservados e utilizados conforme as instruções do fabricante e seu desempenho deve ser conferido por meio de controlos positivos;
13. Para cada ciclo de esterilização devem ser mantidos registos de duração do ciclo de esterilização, da pressão, da temperatura e da humidade dentro da câmara durante o processo e da concentração do gás utilizado;
14. A pressão e a temperatura devem ser registadas em gráfico durante todo o ciclo;
15. Os registos devem fazer parte da documentação do lote;
16. Após a esterilização, a carga deve ser armazenada de forma controlada, sob condições de ventilação, para que o gás residual e os produtos reactivos presentes decaiam a níveis aceitáveis.
17. Este processo deve ser validado;

**J.A.VI Processo Asséptico e Esterilização por Filtração**

1. O processo asséptico deve manter a esterilidade de um produto que é preparado a partir de componentes, os quais foram esterilizados por um dos métodos anteriormente mencionados;
2. As condições de operação devem prevenir a contaminação microbiana;
3. Durante o processo asséptico deve ser dada atenção especial aos seguintes itens, de forma a manter a esterilidade dos componentes e produtos:
  - a) O ambiente;
  - b) O pessoal;
  - c) As superfícies críticas;
  - d) Os procedimentos de esterilização e de transferência de recipientes/tampas;
  - e) O período máximo de armazenamento do produto antes do enchimento; e
  - f) O filtro esterilizante.
4. Determinadas soluções e líquidos, que não podem ser esterilizados em seus recipientes finais, podem ser filtrados para recipientes previamente esterilizados, através de filtros previamente esterilizados (de acordo com recomendações do

fabricante), com especificação de tamanho de poro de 0,2 µm (ou menor), sendo fundamental que esse possua documentação comprovando que foi adequadamente submetido a desafio bacteriológico;

5. Os filtros podem remover bactérias e fungos, mas podem permitir a passagem de certos organismos diminutos (ex.: micoplasmas). O filtro deve ser validado para comprovar que efectivamente esteriliza o produto nas condições reais de processo, sem causar alterações prejudiciais em sua composição;

6. Devido aos potenciais riscos adicionais do método de filtração quando comparado com outros processos de esterilização, é recomendável a utilização de filtros esterilizantes redundantes (dois filtros em série) ou um filtro esterilizante adicional imediatamente antes do enchimento;

7. Os filtros esterilizantes podem ser de camada simples ou dupla;

8. A filtração esterilizante final deve ser realizada o mais próximo possível do ponto de enchimento;

9. Não devem ser utilizados filtros que soltem fibras;

10. A utilização de filtros de amianto deve ser absolutamente excluída;

11. A integridade do filtro deve ser conferida por um método apropriado, tais como o ensaio de ponto de bolha, fluxo difusivo ou teste de retenção/declínio de pressão, imediatamente após o uso. Recomenda-se também a realização do teste de integridade do filtro antes do uso;

12. Os parâmetros para o teste de integridade (líquido molhante, gás teste, pressão de teste, temperatura do teste, critério de aprovação etc.) para cada filtro esterilizante específico devem ser descritos em procedimento. Estes parâmetros devem estar correlacionados com o teste de desafio bacteriológico realizado previamente e essa correlação deve estar documentada;

13. Caso seja utilizado o próprio produto como líquido molhante, o estudo de desenvolvimento dos parâmetros de teste de integridade deve estar documentado;

14. A integridade dos filtros críticos deve ser confirmada após o uso. São considerados filtros críticos todos aqueles destinados a filtrar fluído que entram em contacto directo com o produto (por exemplo, filtros de gases, de ar, filtros de respiro de tanques). Recomenda-se também a realização do teste de integridade desses filtros antes do uso;

15. A integridade dos outros filtros esterilizantes deve ser confirmada em intervalos apropriados;

16. Deve-se considerar um maior rigor na monitorização da integridade dos filtros nos processos que envolvem condições drásticas, como por exemplo, a circulação de ar em alta temperatura.

17. O tempo de filtração bem como todas as outras condições operacionais tais como temperatura, diferenciais de pressão, volume de lote, características físico-químicas do produto etc. devem ter sido considerados na validação da filtração esterilizante;

18. Quaisquer diferenças significativas no processo em relação aos parâmetros considerados na validação devem ser registadas e investigadas;

19. Os resultados destas verificações devem ser anotados na documentação do lote;

20. O mesmo filtro não deve ser utilizado por mais que um dia de trabalho, a menos que tal uso tenha sido validado;

21. O filtro não deve afectar o produto, removendo seus ingredientes ou acrescentando outras substâncias.

## PARTE II

### A. Pessoal

1. Somente o número mínimo requerido de pessoas deve estar presente nas áreas limpas; isto é particularmente importante durante os processos assépticos. Se possível, as inspecções e os controlos devem ser realizados do lado de fora dessas áreas;

2. Todo pessoal (inclusive de limpeza e de manutenção) que desenvolva actividades nessas áreas deve receber treinamento inicial e regular em disciplinas relevantes à produção de produtos estéreis, incluindo referência a questões de higiene pessoal, conceitos básicos de microbiologia e procedimentos para a correcta paramentação em áreas limpas;

3. Caso seja necessário o ingresso nessas áreas de pessoas que não tenham recebido treinamento, devem ser tomados cuidados específicos quanto à supervisão das mesmas;

4. Os funcionários que estiverem participando de actividades relacionadas à produção de produtos em substrato de tecido animal ou de culturas de microrganismos diferentes daqueles utilizados no processo de fabrico em curso, não devem entrar nas áreas de produção de produtos estéreis, a menos que sejam aplicados procedimentos de descontaminação previamente estabelecidos;

5. A adopção de altos padrões de higiene pessoal e de limpeza é essencial. As pessoas envolvidas no fabrico de medicamentos devem ser instruídas para comunicar a seu superior qualquer alteração de sua condição de saúde, que possa contribuir na disseminação de contaminantes;

6. É recomendável a realização de exames periódicos de saúde;

7. As acções a serem tomadas com relação às pessoas que possam estar introduzindo riscos microbiológicos indevidos devem ser tomadas por pessoal competente designado para tal;

8. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para dentro das áreas limpas;

9. As pessoas que entrarem nos vestiários destas áreas já devem estar com os uniformes padrão da fábrica;

10. Os processos de troca de roupa e de higienização devem seguir procedimentos escritos, elaborados para minimizar a contaminação da área limpa de paramentação ou a introdução de contaminantes nas áreas limpas;

11. Os relógios de pulso e as jóias não devem ser usados nas áreas limpas, bem como produtos cosméticos que possam desprender partículas;

12. As roupas utilizadas devem ser apropriadas ao processo e à classificação da área limpa onde o pessoal estiver trabalhando, devendo ser observado:

a) Grau D: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usados vestuários protectores e sapatos fechados próprios para a área ou protectores de calçados. Medidas apropriadas devem ser tomadas a fim de evitar qualquer contaminação proveniente das áreas externas;

b) Grau C: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usados vestuários apropriados, amarrados no pulso e com gola alta. A roupa não pode soltar fibras ou partículas. Além disso, devem ser usados sapatos fechados próprios para a área ou protectores de calçados;

c) Graus A/B: deve ser utilizado capuz que cubra totalmente o cabelo, a barba e o bigode; sua borda inferior deve ser colocada para dentro do vestuário. Deve ser utilizada máscara de rosto, a fim de evitar que sejam espalhadas gotas de suor. Devem ser usadas luvas esterilizadas de borracha, sem pó, além de botas desinfectadas ou esterilizadas. As barras da calça devem ser colocadas

para dentro das botas, assim como as mangas colocadas para dentro das luvas. A roupa protectora não deve soltar nenhuma fibra ou partícula e deve reter as partículas libertadas pelo corpo de quem a esteja utilizando;

13. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para as áreas de paramentação que dão acesso às áreas de graus B e C;

14. Todos os funcionários que estiverem trabalhando em salas de grau A e B devem receber roupas limpas e esterilizadas a cada sessão de trabalho;

15. As luvas devem ser regularmente desinfectadas durante as operações, assim como as máscaras e luvas trocadas a cada sessão de trabalho;

16. As roupas utilizadas nas áreas limpas devem ser lavadas ou limpas, de forma a evitar a libertação de contaminantes nas áreas onde vão ser utilizadas;

17. É recomendável contar com uma lavanderia destinada exclusivamente para este tipo de roupa;

18. Roupas danificadas pelo uso podem aumentar o risco de libertação de partículas;

19. As operações de limpeza e esterilização das roupas devem seguir os Procedimentos Operacionais Padrão – POPs;

20. O uso de vestuários descartáveis pode ser necessário;

### B. Instalações

1. Todas as instalações, sempre que possível, devem ser projectadas de modo a evitar a entrada desnecessária do pessoal de supervisão e de controlo;

2. As áreas de grau B devem ser projectadas de forma tal que todas as operações possam ser observadas do lado de fora;

3. Nas áreas limpas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis, a fim de minimizar o acúmulo ou a libertação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfectantes, quando for o caso;

4. Para reduzir o acúmulo de poeira e facilitar a limpeza, nas áreas limpas não devem existir superfícies que não possam ser limpas;

5. As instalações devem ter o mínimo de saliências, prateleiras, armários e equipamentos;

6. As portas devem ser projectadas de forma a evitar a existência de superfícies que não possam ser limpas; as portas corrediças não devem ser utilizadas;

7. Os forros devem ser selados de forma que seja evitada a contaminação proveniente do espaço acima deles;

8. As tubulações, ductos e outras utilidades devem ser instalados de forma que não criem espaços de difícil limpeza;

9. As pias e os ralos, sempre que possível, devem ser evitados e não devem existir nas áreas A/B onde estiverem sendo realizadas operações assépticas;

10. Quando precisarem ser instalados, devem ser projectados, localizados e mantidos de modo a minimizarem os riscos de contaminação microbiana, devem conter sifões eficientes, fáceis de serem limpos e que sejam adequados para evitar refluxo de ar e líquidos;

11. As valetas, caso presentes, devem ser abertas, de fácil limpeza e estar conectadas a ralos externos, de modo que a introdução de contaminantes microbianos seja evitada;

12. Os vestiários das áreas limpas devem ser projectados sob a forma de antecâmaras fechadas e utilizados de modo a permitir a separação de diferentes estágios de troca de roupa, minimizando assim, a contaminação microbiana e de partículas oriundas das roupas protectoras;

13. Os vestiários devem ser insuflados de modo efectivo, com ar filtrado;

14. A utilização de vestiários separados de entrada e de saída das áreas limpas pode ser necessária em algumas ocasiões;

15. As instalações destinadas à higienização das mãos devem ser localizadas somente nos vestiários, nunca nos lugares onde se efectuam operações assépticas;

16. As duas portas de antecâmaras não podem estar simultaneamente abertas, devendo haver um sistema que impeça que tal facto ocorra;

17. Deve existir um sistema de alarme, sonoro e/ou visual que alerte para a situação indicada;

18. As áreas limpas devem ter um sistema de ventilação que insufla ar filtrado e que mantenha uma pressão positiva das áreas em relação às zonas circundantes;

19. A ventilação deve ser eficiente e adequada às condições exigidas;

20. As salas adjacentes de diferentes graus devem possuir uma pressão diferencial de aproximadamente 10 -15 pascais (valor de referência);

21. Especial atenção deve ser dada às zonas de maior risco, onde o ar filtrado entra em contacto com os produtos e os componentes limpas;

22. Pode ser necessário que as diversas recomendações relativas ao suprimento de ar e aos diferenciais de pressão sejam modificadas no caso de ser necessária a contenção de materiais patogénicos, altamente tóxicos, radioactivos ou materiais com vírus vivos ou bacterianos;

23. Em algumas operações, pode ser necessária a utilização de instalações destinadas à descontaminação e ao tratamento do ar que estiver saindo da área limpa;

24. Deve ser demonstrado que o sistema de ar não constitui risco de contaminação;

25. Deve ser assegurado que o sistema de ar não permita a disseminação de partículas originadas das pessoas, equipamentos ou operações, para as zonas de produção de maior risco;

26. Um sistema de alarme deve ser instalado para indicar a ocorrência de falhas no sistema de ventilação;

27. Deve ser colocado um indicador de diferencial de pressão entre as áreas onde tal diferença for importante;

28. As diferenças de pressão devem ser registadas regularmente;

29. Deve ser evitado o acesso desnecessário de materiais e pessoas às áreas críticas;

30. Quando necessário, o acesso deve ser realizado através de barreiras físicas.

### C. Equipamentos

1. Não devem ser utilizadas esteiras transportadoras que interliguem áreas limpas de grau A ou B às áreas que apresentem grau de classificação de ar inferior, a menos que a própria esteira transportadora seja continuamente esterilizada (por exemplo: um túnel esterilizador);

2. Quando possível, os equipamentos utilizados na produção de produtos estéreis devem ser escolhidos de forma que possam ser esterilizados por vapor, por calor seco ou por outro método;

3. Sempre que for possível, a disposição dos equipamentos e das utilidades deve ser projectada e instalada de modo que as operações de manutenção e de reparação possam ser feitas pelo lado de fora das áreas limpas;

4. Os equipamentos que tiverem de ser removidos para manutenção devem ser novamente esterilizados depois de ser remontados, sempre que possível;

5. Quando a manutenção dos equipamentos for feita dentro de áreas limpas, devem ser utilizados instrumentos e ferramentas também limpos/desinfectados;

6. Se os padrões de limpeza exigidos e/ou de assepsia das áreas não tiverem sido mantidos durante o serviço de manutenção, as áreas devem ser limpas e desinfectadas para que a produção seja reiniciada;

7. Todos os equipamentos, incluindo os esterilizadores, os sistemas de filtração de ar e os sistemas de produção de água, devem ser submetidos a um plano de manutenção periódica, validação e monitoramento;

8. Deve ser documentada a aprovação do uso dos equipamentos após o serviço de manutenção;

9. As instalações de tratamento e de distribuição de água devem ser projectadas, construídas e mantidas de forma a assegurar a produção confiável de água de qualidade apropriada;

10. O sistema não deve ser operado além de sua capacidade instalada;

11. Deve ser considerada a previsão de um programa de monitorização e de manutenção do sistema de água;

12. A água para injectáveis deve ser produzida, guardada e distribuída de maneira a prevenir o crescimento de microrganismos;

#### D. Finalização das Etapas de Fabricação

1. Os recipientes devem ser selados mediante procedimentos adequados, devidamente validados;

2. Amostras devem ser controladas em relação a sua integridade, segundo procedimentos estabelecidos;

3. No caso de recipientes fechados a vácuo, as amostras devem ser controladas para verificar a manutenção do vácuo conforme período de tempo pré-determinado;

4. Os recipientes finais que contenham produtos parenterais devem ser inspeccionados individualmente;

5. Se a inspecção for visual, deve ser feita sob condições adequadas e controladas de luz e de contraste;

6. Os operadores destinados a este trabalho devem ser submetidos a exames de acuidade visual periódicos, considerando as lentes correctivas, se for o caso, e ter intervalos de descanso frequentes no período de trabalho;

7. Se forem utilizados outros métodos de inspecção, o processo deve ser validado e o desempenho do equipamento deve ser verificado periodicamente. Os resultados devem ser registados.

#### E. Tecnologia de Isoladores

1. A utilização da tecnologia de isoladores para minimizar as intervenções humanas nas áreas de produção pode resultar em um significativo decréscimo do risco de contaminação microbiológica proveniente do ambiente em produtos preparados assepticamente;

2. Para atingir este objectivo, o isolador deve ser desenhado, projectado e instalado de forma que o ar em seu interior possua a qualidade requerida para o processo;

3. A entrada e a retirada de materiais do isolador são algumas das principais fontes de contaminação. Portanto, devem existir procedimentos para a realização dessas operações;

4. A classificação do ar requerida para o ambiente circundante ao isolador depende do seu desenho e da sua aplicação;

5. O ambiente circundante deve ser controlado e para processos assépticos deve haver uma classificação de no mínimo grau D;

6. Os isoladores somente devem ser utilizados após validação. A validação deve considerar todos os factores críticos da tecnologia de isoladores como, por exemplo, a qualidade interna e externa do isolador, sanitização, processo de transferência de materiais e integridade do isolador.

7. O monitoramento deve ser realizado rotineiramente e deve incluir testes de vazamento do isolador e das luvas/mangas.

#### F. Tecnologia de Sopros/Envase/Selagem (Blow/fill/seal technology)

1. As unidades de sopro/enchimento/selagem são equipamentos desenhados para, em operação contínua, formar recipientes a partir de granulados termoplásticos, encher e selar;

2. Equipamentos de sopro/enchimento/selagem usados para operações assépticas, os quais sejam dotados de um sistema de insuflamento de ar grau A, podem ser instalados em ambiente no mínimo grau C, desde que sejam utilizadas vestuários para grau A/B;

3. O ambiente deve cumprir com os limites de partículas viáveis e não viáveis;

4. Os equipamentos de sopro/enchimento/selagem usados na produção de produtos submetidos a esterilização final devem ser instalados em ambiente no mínimo grau D;

5. Devem ser atendidos no mínimo os seguintes requisitos:

- a) Desenho e qualificação de equipamentos;
- b) Validação e reprodutibilidade da limpeza no local, bem como sua esterilização no local;
- c) Classificação de limpeza da área onde o equipamento está instalado;
- d) Treinamento e vestimenta dos operadores; e
- e) Intervenções nas zonas críticas do equipamento, incluindo qualquer montagem asséptica anterior ao início do enchimento.

Anexo 1.<sup>o</sup>

Tabela 1 – Limites para contaminação microbiana

Graus	Amostra de ar (UFC/m <sup>3</sup> )	Placas de Sedimentação (diâmetro de 90mm) (UFC/4horas) <sup>1</sup>	Placas de contato (diâmetro de 35mm) (UFC placa)	Teste de contato das luvas (3 dedos) (UFC/hora)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

<sup>1</sup>As placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas

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

Grau	Em repouso		Em operação	
	Número máximo de partículas permitido/m <sup>3</sup>		Número máximo de partículas permitido/m <sup>3</sup>	
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm
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

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

OMS - GMP	Estados Unidos (habitual)	ABNT NBR ISO 14644-1	EC - GMP
Grau A	Classe 100	ISO 4,8*	Grau A
Grau B	Classe 100	ISO 5	Grau B
Grau C	Classe 10.000	ISO 7	Grau C
Grau D	Classe 100.000	ISO 8	Grau D

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

## Anexo II

### Parte I

#### Produtos Biológicos Dos Procedimentos

1. Os procedimentos regulamentares necessários para o controlo de produtos biológicos são, em grande parte, determinados pela origem dos produtos e pelas tecnologias de fabrico utilizadas.

2. Os procedimentos de fabrico contidos neste regulamento incluem medicamentos cujos activos foram obtidos por meio de:

- a) Crescimento de cepas de microrganismos e de células eucarióticas;
- b) Extração de substâncias a partir de tecidos ou fluidos biológicos de origem humana, animal ou vegetal (alergénicos);
- c) Técnica de DNA recombinante (rDNA);
- d) Técnica de hibridoma; e
- e) Multiplicação de microrganismos em embriões ou em animais.

3. Os produtos biológicos fabricados com estas tecnologias incluem alergénicos, antígenos, vacinas, hormónios, citocinas, enzimas, derivados de plasma humano, soros hiper-ímmunes (heterólogos), imunoglobulinas (incluindo anticorpos monoclonais), produtos de fermentação (incluindo produtos derivados de DNA).

#### A- Considerações Gerais

1. O fabrico de produtos biológicos deve ser feita de acordo com os princípios básicos das Boas Práticas de Fabrico (BPF). Em consequência, os pontos tratados neste capítulo são considerados complementares às normas gerais estabelecidas nas "Boas Práticas para a produção de Medicamentos" e relacionam-se especificamente com a produção e controlo de qualidade de medicamentos biológicos.

2. A forma como os produtos biológicos são produzidos, controlados e administrados tornam certas precauções especiais necessárias. Ao contrário dos produtos farmacêuticos convencionais, que normalmente são fabricados e controlados por técnicas químicas e físicas reprodutíveis, os produtos biológicos são fabricados com tecnologias que envolvem processos e materiais biológicos passíveis de variabilidade.

3. Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca e, portanto, a natureza dos subprodutos não é constante. Por esta razão, no fabrico de produtos biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF, durante todas as fases de produção.

O controlo de qualidade dos produtos biológicos quase sempre implica no emprego de técnicas biológicas que têm uma variabilidade maior que as determinações físico-químicas. O controlo durante o processo adquire grande importância na produção dos produtos biológicos, porque certos desvios da qualidade podem não ser detectados nos ensaios de controlo de qualidade realizados no produto terminado.

#### B-Pessoal

1. Durante a jornada de trabalho, o pessoal não deve passar das áreas onde se manipulam microrganismos ou animais vivos para instalações onde se trabalha com outros produtos ou organismos, a menos que se apliquem medidas de descontaminação claramente definidas, incluindo a troca de uniforme e calçados.

2. O pessoal designado para a produção deve ser distinto do pessoal responsável pelo cuidado dos animais.

3. Todo pessoal envolvido directa ou indirectamente na produção, manutenção, controlo e biotérios deve ser imunizado com vacinas específicas e, quando necessário, submetido a provas periódicas para deteção de sinais de doenças infectocontagiosas.

4. Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorizado por exames médicos periódicos.

5. No caso do fabrico de derivados de sangue ou de plasma humano, deve-se imunizar o pessoal com a vacina contra a hepatite B.

#### C- Instalações e Equipamentos

1. Deve-se evitar a disseminação pelo ar dos microrganismos peptógenos manipulados na produção.

2. As áreas utilizadas para processamento de tecidos animais e microrganismos não utilizados no processo de produção, assim como as destinadas aos ensaios com animais ou microrganismos, devem ser separadas das instalações utilizadas para a produção de produtos biológicos estéreis, com sistemas de ventilação independentes e pessoal distinto.

3. Nas áreas utilizadas para a produção de produtos em campanha, o desenho e a disposição das instalações e equipamentos devem permitir limpeza e sanitização efetivas após a produção e, quando necessário, descontaminação por meio de esterilização e/ou fumigação. Todos os processos utilizados devem ser validados.

4. Os microrganismos vivos devem ser manipulados em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção da pureza das culturas, bem como, protejam o operador da contaminação com o referido microrganismo.

5. Produtos biológicos, como vacinas com microrganismos mortos, toxoides, extractos de bactérias, inclusive os preparados pelas técnicas de DNA recombinante podem, uma vez inactivados, ser enchidos nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o enchimento, incluindo limpeza e esterilização.

6. Produtos biológicos provenientes de microrganismos esporulados devem ser manipulados em instalações exclusivas para este grupo de produtos, até que se termine o processo de inactivação.

7. Quando em uma instalação ou conjunto de instalações são realizadas preparações de microrganismos esporulados, deve ser produzido somente um produto de cada vez.

8. Quando se tratar de *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*, em todas as etapas devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas exclusivamente para cada um desses produtos.

9. As etapas até a inactivação viral do fabrico de produtos derivados do sangue ou plasma humanos devem ser realizadas em instalações e equipamentos destinados exclusivamente para esse propósito.

10. Após a inactivação viral, podem ser enchidos nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos estéreis, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o enchimento, incluindo limpeza e esterilização.

11. Todos os processos utilizados devem ser validados e o risco deve ser avaliado.

12. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:

- a) Realizar a produção e o enchimento em áreas segregadas;
- b) Evitar a produção de diferentes produtos ao mesmo tempo, a menos que estejam em áreas fisicamente segregadas;
- c) Transferir os materiais biológicos com segurança;
- d) Trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes;

- e) Limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;
- f) Tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno accidental do ar eliminado;
- g) Utilizar "sistemas fechados" na produção;
- h) Tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas);
- i) Proibir a entrada de amostras de espécies patogénicas não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas; e
- j) Utilizar recipientes esterilizados e, quando apropriado, recipientes com carga microbiana documentalmente baixa.

13. A preparação de produtos estéreis deve ser realizada em área limpa com pressão positiva de ar.

14. Todos os organismos considerados patogénicos devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas de isolamento para o produto em questão.

15. As áreas onde se manipulam microrganismos peptógenos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este não deve ser reciclado.

16. O ar deve ser eliminado através de filtros esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados periodicamente.

17. Os filtros utilizados devem ser incinerados após o descarte.

18. Quando forem utilizados microrganismos patogénicos na produção, devem existir sistemas específicos de descontaminação de efluentes. \*

19. As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projectados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização.

#### D- Instalações para os Animais

1. Os animais empregados na produção e no controlo de qualidade devem ser alojados em instalações independentes das demais áreas da empresa, que possuam sistemas independentes de ventilação.

2. O projecto das instalações e os materiais de construção utilizados devem permitir a manutenção das áreas em condições higiénicas e possuir protecção contra entrada de insetos e de outros animais.

3. O pessoal que trabalha com animais deve utilizar vestuários de uso exclusivo da área.

4. As instalações para o cuidado dos animais devem incluir área de isolamento para a quarentena de animais que ingressam e área adequada para armazenar os alimentos.

5. Devem existir instalações adequadas para inoculação de animais.

6. Esta actividade deve ser realizada em área separada daquelas onde há animais mortos.

Deve existir instalação para a desinfeção das gaiolas, se possível, com esterilização por vapor.

7. É necessário controlar e registar o estado de saúde dos animais utilizados.

São necessárias precauções especiais quando se utilizam macacos na produção ou no controlo de qualidade.

8. O acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final de resíduos gerados por animais, inclusive dejectos e cadáveres, devem ser realizados de forma segura e seguir a regulamentação específica.

## Anexo III

### Parte I

#### A. Introdução a Validação e Qualificação

##### B.

1. A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabrico (BPF), sendo um elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo em particular.

2. Os princípios básicos da garantia da qualidade têm como objetivo a produção de produtos adequados ao uso pretendido, estes princípios são:

- a) A qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projectadas e definidas para o produto;
- b) A qualidade não pode ser inspecionada ou testada no produto; e
- c) Cada etapa crítica do processo de fabrico deve ser validada. Outras etapas do processo devem estar sob controlo para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade.
- d) A validação de processos e sistemas é fundamental para se atingir os objetivos. É por meio do projecto e validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações.

3. A documentação associada à validação deve incluir:

- a) Procedimentos Operacionais Padrão (POP);
- b) Especificações;
- c) Plano Mestre de Validação (PMV);
- d) Protocolos e relatórios de qualificação; e
- e) Protocolos e relatórios de validação.

#### C. Relação entre Validação e Qualificação

1. A validação e a qualificação são essencialmente componentes de mesmo conceito.

2. O termo qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação aplicada a processos.

3. A qualificação constitui-se uma parte da validação.

### C-Validação

#### C.1 Abordagens para Validação

1. Existem duas abordagens básicas para a validação – uma baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva) e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva).

2. Sempre que possível, a validação prospectiva é preferível.

3. A validação retrospectiva não é mais encorajada e não é aplicável ao fabrico de produtos estéreis.

4. A validação concorrente e a validação prospectiva podem incluir:

- a) Testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes;
- b) Simulação das condições do processo;
- c) Testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo; e
- d) Controlo dos parâmetros do processo monitorizado durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

### C.2 Escopo da Validação

1. Deve haver um sistema eficiente e apropriado, incluindo estrutura organizacional e da documentação, pessoal suficiente e recursos financeiros para a realização da validação no prazo previsto.

2. A Gerência e as pessoas responsáveis pela Garantia da Qualidade devem estar envolvidas.

3. Os responsáveis pela realização da validação devem possuir experiência e qualificação apropriadas e representar diferentes departamentos dependendo do trabalho de validação a ser realizado.

4. Deve haver um programa específico para as actividades de validação.

5. A validação deve ser realizada de um modo estruturado, de acordo com procedimentos e protocolos documentados.

6. A validação deve ser realizada:

a) Para instalações, equipamentos, utilidades (ex.: água, ar, ar comprimido, vapor), sistemas, processos e procedimentos;

b) Em intervalos periódicos; e

c) Quando mudanças maiores forem introduzidas.

7. Requalificações ou revalidações periódicas podem ser substituídas, quando apropriado, pela avaliação periódica dos dados e informações.

8. A validação deve ser realizada de acordo com protocolos escritos.

9. Ao final, deve ser elaborado um relatório da validação.

10. A validação deve ser conduzida durante um período de tempo, por exemplo, até que sejam avaliados no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) para demonstrar a consistência do processo. Situações de "piores caso" devem ser consideradas.

11. Deve haver uma clara distinção entre controlo em processo e validação.

12. O controlo em processo abrange testes realizados durante a produção de cada lote de acordo com especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento, com o objetivo de monitorizar o processo continuamente.

13. Quando uma nova fórmula ou método de fabrico é adoptado, devem ser tomadas medidas para demonstrar a sua adequabilidade ao processo de rotina.

14. O processo definido, utilizando materiais e equipamentos especificados, deve resultar em rendimento consistente de um produto de qualidade requerida.

15. Os fabricantes devem identificar o que é necessário validar para provar que os aspectos críticos de suas operações estão sob controlo.

16. Mudanças significativas nas instalações, equipamentos, sistemas e processos que possam afectar a qualidade do produto devem ser validadas.

17. Uma avaliação de risco deve ser utilizada para determinar o escopo e a extensão da validação.

### D. Qualificação

1. A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida.

2. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de projecto das instalações, equipamentos e utilidades.

3. Dependendo da função e operação do equipamento, utilidade ou sistema, em determinadas situações, somente se fazem necessárias a qualificação de instalação (QI) e a qualificação de operação (QO), assim como a operação correcta do equipamento, utilidades ou sistemas pode ser considerada um indicador suficiente de seu desempenho (QD).

Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos a manutenção preventiva.

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

### D. Calibração e Verificação

1. A calibração e verificação de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos, utilizados na protecção e controlo de qualidade, devem ser realizadas em intervalos regulares.

2. O pessoal responsável pela realização da calibração e manutenção preventiva deve possuir treinamento e qualificação apropriados.

Um programa de calibração deve estar disponível e deve fornecer informações tais como padrões de calibração e limites, pessoas designadas, intervalos de calibração, registos e acções a serem adoptadas quando forem identificados problemas.

3. Os padrões utilizados em calibração devem ser rastreáveis.

4. Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos calibrados devem ser etiquetados, codificados ou de alguma forma identificados para indicar o status de calibração e a data da próxima recalibração.

5. Quando o equipamento, o instrumento ou outro aparelho não for utilizado por certo período de tempo, seu estado de funcionamento e calibração devem ser verificados antes do uso com o objectivo de certificar a sua correcta operacionalidade.

### E. Plano Mestre de Validação

O PMV deve conter os elementos chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo:

- Uma política de validação;
- Estrutura organizacional das actividades de validação;
- Sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados (situação actual e programação);
- Modelos de documentos (ex.: modelo de protocolo e de relatório) ou referência a eles;
- Planeamento e cronograma;
- Controlo de mudanças; e
- Referências a outros documentos existentes.

### F. Protocolos de Qualificação e Validação

1. Devem existir protocolos de qualificação e validação que descrevam os estudos a serem conduzidos.

2. Os protocolos devem incluir, no mínimo, as seguintes informações:

Objetivos do estudo;

- Local/planta onde será conduzido o estudo;
- Responsabilidades;
- Descrição dos procedimentos a serem seguidos;
- Equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes;
- Tipo de validação;
- Processos e/ou parâmetros;
- Amostragem, testes e requisitos de monitoramento; e
- Crítérios de aceitação.

3. Deve haver uma descrição de como os resultados dos estudos de qualificação e validação serão analisados.

4. O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita. Qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adoptada.

### H- Relatórios de Qualificação e Validação

1. Devem ser elaborados relatórios das qualificações e validações realizadas.
2. Os relatórios devem reflectir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, o objetivo do estudo, bem como fazer referência ao protocolo, detalhes de materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados e ainda, os procedimentos e métodos que foram utilizados.
3. Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos.
4. Os resultados devem atender aos critérios de aceitação.
5. Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa.
6. Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados.
7. Quando necessário, devem ser conduzidos estudos adicionais.
8. Os Departamentos responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação devem aprovar o relatório completo.
9. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação e/ou validação foi considerada bem-sucedida.
10. A Garantia da Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. O critério de aprovação deve estar de acordo com o sistema de garantia da qualidade da empresa.
11. Quaisquer desvios encontrados durante o processo de validação devem ser investigados e documentados. Podem ser necessárias acções corretivas.

### I- Estágios da Qualificação

1. Existem quatro estágios de qualificação:
  - a) Qualificação de projeto (QP);
  - b) Qualificação de instalação (QI);
  - c) Qualificação de operação (QO);
  - d) Qualificação de desempenho (QD).
2. Todos os procedimentos para operação, manutenção e calibração devem ser preparados durante a qualificação.
3. Devem ser realizados treinamentos dos operadores e os registos devem ser mantidos.

### Parte II

#### J. Qualificação de Projecto

A qualificação de projecto deve fornecer evidências documentadas de que as especificações do projecto foram atendidas de acordo com os requerimentos do usuário e as Boas Práticas de Fabrico.

#### K- Qualificação de Instalação

1. A qualificação de instalação deve fornecer evidências documentadas de que a instalação foi finalizada de forma satisfatória.
2. Especificações de compra, desenhos, manuais, listas de partes dos equipamentos e detalhes do fornecedor devem ser verificados durante a qualificação de instalação.
3. Instrumentos de controlo e medidas devem ser calibrados.

#### L- Qualificação de Operação

1. A qualificação operacional deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes operam de acordo com as especificações operacionais.
2. Os testes devem ser desenhados para demonstrar operação satisfatória nas faixas normais de operação, bem como nos limites de suas condições operacionais (incluindo condições de pior caso).

3. Os controlos de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados.

4. As medidas realizadas de acordo com uma abordagem estatística devem ser minuciosamente descritas.

#### M- Qualificação de Desempenho

1. A qualificação de desempenho deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes demonstrem desempenho consistente de acordo com as especificações de uso em rotina.
2. Os resultados dos testes devem ser colectados durante um período de tempo para demonstrar consistência.

### Parte III

#### N- Requalificação

1. A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido.
2. A frequência de requalificação pode ser determinada com base em factores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.
3. Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos).
4. Pode haver um programa de revisão periódica para os equipamentos que forneça suporte para a avaliação de periodicidade da requalificação.
5. A necessidade de requalificação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controlo de mudanças.

#### O- Revalidação

1. Processos e procedimentos devem ser submetidos à revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.
  2. A necessidade de revalidação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controlo de mudanças.
  3. A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido.
- A frequência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódica).

#### P- Revalidação Periódica

1. Devem ser realizadas revalidações periódicas, para verificar mudanças no processo que podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou pelo desgaste dos equipamentos.
2. Quando uma revalidação periódica for realizada, os seguintes documentos devem ser considerados:
  - a) Fórmula mestra e especificações;
  - b) Procedimentos operacionais;
  - c) Registos (ex., registos de calibração, manutenção e limpeza);
  - d) Métodos analíticos.

#### Q- Revalidação após Mudanças

1. A revalidação após mudança deve ser realizada quando a mudança puder afectar o processo, procedimento, qualidade do produto e/ou as características do produto.
2. A revalidação deve ser considerada como parte do procedimento de controlo de mudança.

3. A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança.

4. As mudanças não devem afectar adversamente a qualidade do produto ou as características do processo.

5. As mudanças que requerem revalidação devem ser definidas no plano de validação e podem incluir:

- a) Alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou distribuição de tamanho de partículas, que afectem o processo ou produto);
- b) Alteração do fabricante de matérias-primas;
- c) Transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações que influenciem o processo);
- d) Alterações do material de embalagem primária (ex.: substituição de plástico por vidro);
- e) Alterações no processo de fabrico (ex.: tempos de mistura, temperaturas de secagem);
- f) Alterações no equipamento (ex.: adição de sistemas de deteção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores da maquinaria ou dos aparelhos e avarias);
- g) Alterações na área de produção e sistemas de suporte (ex: rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água);
- h) Aparecimento de tendências de qualidade negativas;
- i) Aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (ex.: novas tecnologias); e
- j) Alterações em sistemas de suporte.

6. Alterações de equipamentos que envolvam a substituição do equipamento por um equivalente normalmente não requerem revalidação. Por exemplo, uma bomba centrífuga nova que esteja substituindo um modelo mais antigo não necessariamente implica revalidação.

#### R-Controlo de Mudanças

1. A empresa deve estabelecer um sistema de gestão de mudanças com o objetivo de manter sob controlo as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

2. O procedimento deve descrever as acções a serem adoptadas, incluindo a necessidade e a extensão da qualificação ou validação a serem realizadas.

3. As mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação. Os registos devem ser mantidos.

#### Parte IV

##### Pessoal

1. Deve ser demonstrado que o pessoal possui qualificação apropriada, quando relevante.

2. O pessoal que requer qualificação inclui, por exemplo:

- a) Analistas de laboratório;
- b) Pessoal responsável pela execução de procedimentos críticos;
- c) Pessoal responsável por realizar entrada de dados em sistemas computadorizados;
- d) Avaliadores de risco.

#### Anexo IV

##### Parte I

##### Água para Uso Farmacêutico

##### A-Exigências Gerais para Sistemas de Água para uso Farmacêutico

1. Os sistemas de produção, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico devem ser planificados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada;

2. Os sistemas não devem ser operados além de sua capacidade planificada;

3. A água deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma a evitar contaminação microbiológica, química ou física;

4. Qualquer manutenção ou modificação não planificada deve ser aprovada pela Garantia da Qualidade;

5. As fontes de água e a água tratada devem ser monitorizadas regularmente quanto à qualidade química e microbiológica;

6. O desempenho dos sistemas de purificação, armazenamento e distribuição deve ser monitorizado;

7. Os registos dos resultados da monitorização e das acções tomadas devem ser mantidos por um período definido de tempo;

8. O grau de tratamento da água deve considerar a natureza e o uso pretendido do intermediário ou produto terminado, bem como a etapa no processo de produção na qual a água é utilizada;

9. Quando a sanitização química dos sistemas de água fizer parte do programa de controlo de biocontaminação, deve ser utilizado um procedimento para garantir que o agente sanitizante foi retirado com eficácia.

##### B-Especificações de Qualidade da Água

###### B.I

##### Água potável

1. A água potável deve ser fornecida sob pressão positiva contínua em um sistema de encanamento sem quaisquer defeitos que possam levar à contaminação de qualquer produto;

2. Devem ser realizados testes periodicamente para confirmar que a água atende aos padrões exigidos para água potável.

###### B.II

##### Água Purificada

1. A água purificada deve cumprir com as especificações das farmacopeias aceites pela OMS;

2. O sistema de purificação de água deve ser projectado de forma a evitar a contaminação e proliferação microbiológicas.

###### B. III

##### Água para Injetáveis

1. A água para injectáveis deve cumprir com as especificações das farmacopeias aceites pela OMS.

2. Deve ser utilizada em preparações de produtos estéreis;

3. Deve ser utilizada no enxague final após limpeza de equipamentos e componentes que entram em contacto com produtos estéreis;

4. O vapor, quando entrar em contacto com um produto estéril em seu recipiente final ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis, deve atender às especificações para água para injectáveis, quando condensado.

## Parte II

### Métodos de Purificação da Água

#### C-Considerações Gerais

1. O método escolhido de purificação da água, ou sequência de etapas de purificação, deve ser apropriado à aplicação em questão.
2. Os seguintes itens devem ser considerados ao seleccionar o método de tratamento da água:
  - a) A especificação da qualidade da água;
  - b) O rendimento ou eficiência do sistema de purificação;
  - c) A qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais; e
  - d) A confiabilidade e a robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento.
3. As especificações para os equipamentos de purificação da água, sistemas de armazenamento e distribuição devem considerar os seguintes itens:
  - a) Risco de contaminação a partir de lixívias de materiais de contacto;
  - b) Impacto adverso de materiais de contacto adsorvíveis;
  - c) Projecto que permita a sanitização do sistema, quando exigido;
  - d) Resistência à corrosão;
  - e) Ser livre de infiltrações ou vazamentos;
  - f) Configuração para evitar a proliferação microbiológica;
  - g) Tolerância a agentes de limpeza e sanitização (térmicos e/ou químicos);
  - h) Capacidade do sistema e exigências de produção;
  - i) Instalação de todos os instrumentos, pontos de amostragem necessários para permitir que todos os parâmetros críticos do sistema sejam monitorizados.
4. O projecto, a configuração e o desenho dos equipamentos de purificação da água e dos sistemas de armazenamento e distribuição também devem considerar as seguintes variáveis físicas:
  - a) Espaço disponível para a instalação;
  - b) Cargas estruturais sobre os prédios;
  - c) Possibilidade de acesso adequado para manutenção;
  - d) Capacidade de manusear produtos químicos de regeneração e sanitização química com segurança.

#### D- Produção de Água Potável

1. A qualidade da água potável deve ser monitorizada de forma rotineira;
2. Devem ser realizados testes adicionais, caso haja qualquer alteração na fonte da água bruta, nas técnicas de tratamento ou na configuração do sistema;
3. Se a qualidade da água potável mudar significativamente, o uso directo dessa água em processos farmacêuticos, ou como água de alimentação para etapas posteriores de tratamento, deve ser revisto e o resultado da revisão deve ser documentado;
4. Nos casos em que a água potável for derivada de um sistema próprio para o tratamento de água bruta, as etapas de tratamento da água utilizadas e a configuração do sistema devem ser documentadas;
5. As alterações no sistema ou em seu funcionamento não devem ser realizadas até que se conclua a revisão e a alteração seja aprovada pela Garantia da Qualidade;
6. Nos casos em que a água potável é armazenada e distribuída, os sistemas de armazenamento devem permitir a manutenção da qualidade da água antes do seu uso;

7. Após qualquer armazenamento, devem ser realizados testes de acordo com uma metodologia definida;
8. Quando a água é armazenada, o seu uso deve garantir uma renovação suficiente para prevenir estagnação;
9. O equipamento e os sistemas utilizados para produzir água potável devem permitir a drenagem e sanitização;
10. Os tanques de armazenamento devem ser fechados com respiradores protegidos adequadamente e devem permitir a inspecção visual, drenagem e sanitização.

#### E-Produção de Água Purificada

1. Os seguintes itens devem ser considerados ao configurar um sistema de purificação de água:
  - a) A qualidade da água de alimentação e sua variação sazonal;
  - b) A especificação exigida de qualidade da água;
  - c) A sequência exigida de etapas de purificação;
  - d) A extensão exigida do pré-tratamento para proteger os passos finais de purificação;
  - e) A optimização do desempenho, incluindo rendimento e eficiência da unidade de tratamento;
  - f) A localização adequada dos pontos de amostragem, de forma a evitar contaminação; e
  - g) A adoção de instrumentos para medida de alguns parâmetros do sistema, por exemplo: fluxo, pressão, temperatura, conductividade, pH e carbono orgânico total.
2. Deve ser feita a avaliação periódica de possíveis contaminações microbiológicas de filtros de areia, filtros multi-meios, leitos de carvão activado e abrandadores, no caso da existência destes.
3. Devem ser adoptadas medidas para o controlo de contaminação, como rectro lavagem, sanitização química ou térmica e regeneração frequente, de forma a evitar a contaminação do sistema e formação de bio filmes.
4. Deve-se considerar a possibilidade de todos os componentes de tratamento da água serem mantidos com fluxo contínuo para inibir o crescimento de microrganismos.
5. Devem ser adoptados mecanismos de controlo microbiológico e sanitização para os sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente susceptíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos ficarem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água.

#### F. Produção de Água para Injetáveis

- Os seguintes itens devem ser considerados na planificação de um sistema de produção de água para injetáveis:
- a) A qualidade da água de alimentação;
  - b) A especificação exigida de qualidade da água;
  - c) A optimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar frequentes inícios/paradas do sistema;
  - d) As funções de descarga e esvaziamento.

#### G- Sistemas de Purificação, Armazenamento e Distribuição de Água

O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitorização online e offline para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida.

### H- Materiais que Entram em Contacto com Sistemas de Água para Uso Farmacêutico

Os materiais que entram em contacto com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubagem, válvulas e armações, lacres, diafragmas e instrumentos devem ser seleccionados para satisfazer os seguintes objetivos:

- a) **Compatibilidade:** todos os materiais usados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele;
- b) **Prevenção de infiltrações ou vazamento:** todos os materiais que entram em contacto com a água para uso farmacêutico não podem apresentar infiltrações ou vazamento dentro da faixa de temperatura de trabalho;
- c) **Resistência à corrosão:** a água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais seleccionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubagem utilizada. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificação. Quando a passivação é realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso, e o processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido;
- d) **Acabamento interno liso:** devem ser utilizadas superfícies internas lisas que ajudam a evitar aspereza e fissuras no sistema de água para uso farmacêutico;
- e) **Soldagem:** os materiais seleccionados do sistema devem ser facilmente soldados, de forma controlada;
- f) **Desenho de flanges ou juntas:** quando são utilizadas flanges ou juntas, devem ter desenho higiênico ou sanitário. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres correctos são usados e que estão encaixados e ajustados correctamente;
- g) **Documentação:** todos os componentes do sistema devem ser plenamente documentados; e
- h) **Materiais:** devem ser utilizados materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema.

### I- Sanitização do Sistema e Controlo da Carga Microbiológica

1. Os equipamentos de tratamento de água e os sistemas de armazenamento e distribuição utilizados para água purificada e água para injetáveis devem ser projectados a fim de evitar a contaminação microbiológica durante o uso e proporcionar o emprego de técnicas de sanitização ou esterilização do sistema após intervenções para manutenção ou modificação.

2. As técnicas de sanitização ou esterilização empregadas devem ser consideradas durante a planificação do projecto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as actividades de qualificação.

3. Sistemas que funcionam e são mantidos em temperaturas elevadas, na faixa de 70-80°C, em geral, são menos susceptíveis à contaminação microbiológica do que sistemas mantidos em temperaturas mais baixas.

4. Quando se exigem temperaturas mais baixas, devido aos processos de tratamento de água empregados ou às exigências de temperatura para a água em uso, devem ser tomadas precauções especiais para evitar o ingresso e a proliferação de contaminantes microbiológicos.

### J- Capacidade de Recipientes para Armazenamento

A capacidade do recipiente de armazenamento deve ser determinada com base nos seguintes requisitos:

- a) É necessário estabelecer uma capacidade intermediária entre a capacidade de geração do sistema de água e o consumo nos diferentes pontos de uso;
- b) O equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência; e
- c) A capacidade deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falha do equipamento de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração.

### K-Controlo de Contaminação de Recipientes para Armazenamento

Os seguintes itens devem ser considerados para o controlo eficiente de contaminação:

- a) O espaço entre a superfície da água e a tampa do reservatório é uma área de risco em que gotas de água e ar podem entrar em contacto em temperaturas que incentivam a proliferação de microrganismos;
- b) Os reservatórios devem ser configurados para evitar zonas mortas em que possa haver contaminação microbiológica;
- c) Filtros de ventilação são colocados em reservatórios para permitir que o nível interno de líquido flutue. Os filtros devem reter bactérias, devem ser hidrofóbicos e devem ser configurados idealmente para permitir teste de integridade no local. Testes offline também são aceitáveis; e
- d) Quando são utilizadas válvulas de alívio de pressão e discos de ruptura em reservatórios para protegê-los contra pressurização excessiva, tais componentes devem ter desenho sanitário.

### L. Exigências para a Tubulação de Distribuição de Água

1. A distribuição de água purificada e de água para injetáveis deve ser realizada utilizando preferencialmente um anel de circulação contínua.

2. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição deve ser controlada.

3. A filtração não deve ser utilizada nos anéis de distribuição ou em pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem mascarar a contaminação do sistema.

4. Quando trocadores de calor são empregados para aquecer ou arrefecer água para uso farmacêutico dentro de um sistema, devem ser tomadas precauções para evitar que o equipamento de aquecimento ou resfriamento contamine a água.

5. As bombas de circulação devem ter desenho sanitário que evitem a contaminação do sistema.

6. A utilização de técnicas de controlo de biocontaminação deve ser considerada isoladamente ou em conjunto, a fim de evitar a utilização de água fora das especificações estabelecidas.

## Parte III

### Considerações Operacionais

#### M- Qualificação

1. Todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto directo, portanto devem ser qualificados.

2. O processo de qualificação deve seguir procedimentos previamente escritos e aprovados. Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação.

3. Devem ser consideradas no processo de qualificação possíveis variações sazonais que venham a afectar a qualidade da água para uso farmacêutico.

#### O-Monitorização Contínua do Sistema

1. Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adoptadas acções correctivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitorização de rotina.

2. A monitorização deve incluir uma combinação de monitorização online de parâmetros de processo, bem como testes offline para verificação do atendimento às especificações químicas e microbiológicas.

3. As amostras offline devem ser colectadas de pontos de uso e pontos específicos de amostragem.

4. As amostras dos pontos de uso devem ser colectadas de forma similar a adoptada quando a água está sendo utilizada.

5. Devem ser realizados testes para garantir o cumprimento da especificação farmacopeica.

6. Deve ser realizada análise de tendência dos dados de monitorização.

#### P- Manutenção de Sistemas de Água

Deve ser estabelecido um programa de manutenção do sistema de água, que considere os seguintes itens:

- a) Frequência definida para equipamentos e instrumentos do sistema;
- b) Programa de calibração;
- c) Procedimentos para tarefas específicas;
- d) Controle das peças a serem utilizadas;
- e) Cronograma e instruções de manutenção;
- f) Registro, revisão e aprovação do serviço executado;
- g) Registro e revisão de problemas e falhas durante a manutenção.

#### Q-Revisões do Sistema

1. Os sistemas de água (água purificada e água para injectáveis) devem ser revistos em intervalos regulares adequados.

2. A equipa de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia da qualidade, operações e manutenção.

3. A revisão deve considerar tópicos tais como:

- a) Mudanças realizadas desde a última revisão;
- b) Desempenho do sistema;
- c) Confiabilidade;
- d) Tendências de qualidade;
- e) Falhas;
- f) Investigações;
- g) Resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento;
- h) Alterações na instalação;
- i) Atualização da documentação de instalação;
- j) Livros de registros.

### Apêndice V

#### A-Sistemas de Informação Computadorizados

1. A introdução de um sistema de informação computadorizado na cadeia produtiva, incluindo armazenagem, distribuição e controlo de qualidade não exige a necessidade de atender a outros itens da norma.

2. Quando sistemas computadorizados substituírem operações manuais, não pode haver impacto na qualidade do produto.

3. Deve-se considerar o risco de perder aspectos de qualidade do sistema anterior pela redução do envolvimento dos operadores.

#### B- Pessoal

1. Deve existir cooperação entre a pessoal chave e as pessoas responsáveis pelo sistema computadorizado.

2. As pessoas que ocupam posições de responsabilidade devem possuir treinamento para o gerenciamento e utilização dos sistemas que se encontram sob sua responsabilidade.

3. Deve-se assegurar que pessoas com conhecimento necessário estejam disponíveis para assessorar nos aspectos de projeto, desenvolvimento, validação e operação do sistema computadorizado.

#### C-Qualificação

1. A extensão da validação, depende de uma série de factores, incluindo o uso pretendido do sistema, o tipo de validação a ser realizada (retrospectiva, concorrente e prospectiva) e inserção de novos elementos.

2. A validação deve ser considerada parte do ciclo de vida de um sistema computadorizado, que compreende as etapas de planificação, especificação, programação, teste, documentação, operação, monitorização, manutenção e mudança.

#### D-Instalação

Os sistemas computadorizados devem ser instalados em locais onde factores externos não interfiram em seu funcionamento.

#### E-Documentação

1. Deve existir uma documentação detalhada do sistema e essa deve ser mantida actualizada. Esta descrição pode incluir diagramas do sistema e sua infraestrutura tecnológica (hardware, software etc.).

2. Devem estar descritos os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, interface com outros sistemas e procedimentos.

3. O software é um componente crítico do sistema informatizado. O usuário do sistema computadorizado deve garantir que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade.

4. O sistema deve incluir, quando aplicável, a verificação da entrada de dados e seu processamento.

5. Antes de iniciar a utilização de um sistema informatizado, deve-se testar e confirmar a capacidade do sistema em armazenar os dados desejados, assegurando infraestrutura tecnológica necessária ao seu pleno funcionamento.

6. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo como parte dos testes e validação.

7. As entradas e modificações de dados somente podem ser realizadas por pessoas autorizadas.

8. Devem ser tomadas medidas que não permitam que pessoas não autorizadas incluam, excluam ou alterem dados no sistema.

podendo ser utilizadas medidas de segurança, tais como utilização de senhas, código pessoal, pernis de acesso, chaves ou acesso restrito aos terminais do sistema.

9. Deve ser estabelecido um procedimento de gestão de acesso, definindo como emitir, alterar e cancelar as senhas das pessoas que não são mais autorizadas a entrar ou alterar dados no sistema, incluindo a alteração da senha pessoal.

10. Deve ser dada preferência a sistemas que permitam registrar a tentativa de acesso de pessoas não autorizadas.

11. Quando dados críticos são inseridos manualmente (exemplo: valor pesado, número de lote de um insumo pesado) deve haver uma conferência adicional assegurando a precisão dos dados inseridos.

12. A conferência pode ser realizada por um segundo operador ou por meios eletrônicos validados.

13. O sistema deve registrar a identificação dos operadores que entrem ou confirmem dados críticos. A autorização para alteração de dados deve ser restrita.

14. Qualquer alteração de dados críticos deve ser documentada, descrevendo a razão da alteração.

15. Quando houver alteração de dados, devem ser mantidos os registros de todas as entradas, alterações, usuários e datas.

16. As alterações em sistemas ou programas devem ser realizadas de acordo com procedimentos e metodologias de desenvolvimento de sistemas.

17. Os procedimentos devem definir a validação, verificação, aprovação e implementação da mudança.

18. Qualquer alteração deve ser registrada e implementada somente com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema.

19. Qualquer alteração significativa deve ser validada.

20. Nos casos de auditorias de qualidade deve ser possível a obtenção de cópias impressas dos dados armazenados eletronicamente.

21. Os dados devem ser armazenados de forma segura, por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou intencionais.

22. Os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, durabilidade e exatidão.

23. Caso seja proposta mudança nos equipamentos ou softwares, as verificações mencionadas devem ser realizadas em uma frequência apropriada para o meio de armazenamento em uso.

24. Quando a liberação de lotes para a venda é realizada utilizando sistema computadorizado, o sistema deve reconhecer que somente a(s) pessoa(s) designada(s) pode(m) libertar os lotes e que seja registrado o responsável por efetuar esta operação.

#### F-Proteção dos dados

1. Os dados devem ser protegidos por meio da realização de cópias de segurança (backup) em intervalos regulares.

2. Os dados de backup devem ser armazenados por um tempo definido e em local separado e seguro.

3. Devem existir procedimentos que assegurem o processo de restauração e manutenção dos dados da cópia de segurança.

4. Dados perdidos devem ser tratados como desvios.

5. Devem existir alternativas para os sistemas que estejam em operação, no caso de incidentes em seu funcionamento.

6. O tempo necessário para implementar o uso dessas alternativas deve estar relacionado com a possível urgência da necessidade em utilizá-los.

7. A informação necessária para efetuar uma recolha deve estar disponível em um curto espaço de tempo.

8. Os procedimentos a serem seguidos no caso de falhas ou interrupção do funcionamento do sistema devem ser definidos e validados.

#### G-Registro de dados

1. Quaisquer falhas e medidas corretivas adotadas devem ser registradas.

2. Devem ser estabelecidos procedimentos para registrar e analisar os erros do sistema e permitir que sejam adotadas as medidas correctivas.

#### H-Terciarização de Serviços

No caso da contratação de serviços de desenvolvimento e manutenção de sistemas computadorizados deve haver um contrato formal incluindo as responsabilidades do contratado.

### Anexo VI

#### Glossário

Para efeito deste Regulamento, são adoptadas as seguintes definições:

1. **Ação correctiva:** acção adoptada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável.
2. **Ação preventiva:** acção adoptada para eliminar a causa de um potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável.
3. **Ajuste:** operação destinada a fazer com que um instrumento de medição tenha desempenho compatível com o seu uso.
4. **Amostras de referência:** amostras de matérias-primas e de produtos terminados mantidas pelo fabricante, devidamente identificadas, por um período definido. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro da quantidade necessária para efectuar todas as análises previstas.
5. **Amostra representativa:** quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise para libertação do lote de material ou produto.
6. **Antecâmara:** espaço fechado com duas ou mais portas, interpostas entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objectivo de controlar o fluxo de ar entre ambas. A antecâmara é projectada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos.
7. **Área:** espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas.
8. **Área limpa:** área com controlo ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projectada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior.
9. **Área segregada:** instalações que oferecem separação completa e total de todos os aspectos de uma operação, incluindo movimentação de pessoal e equipamentos, com procedimentos, controlos e monitoramento bem estabelecidos. Pode incluir barreiras físicas bem como sistemas de ar separados, mas não necessariamente implica em prédios distintos.
10. **Calibração:** conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões.

11. **Contaminação:** a introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou ré embalagem, armazenamento ou transporte.
12. **Contaminação cruzada:** contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção.
13. **Controle em processo:** verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo.
14. **Critério de aceitação:** critério que estabelece os limites de aceitação de especificações de matérias-primas, produtos ou processos/sistemas.
15. **Data de validade:** data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado correctamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade a data de fabricação.
16. **Data de re-teste:** data estabelecida pelo fabricante do insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A data de re-teste somente é aplicável quando o prazo de validade não foi estabelecido pelo fabricante do insumo.
17. **Derivado de droga vegetal:** produtos de extração da droga vegetal: extracto, tintura, óleo, cera, exsudado e outros.
18. **Desvio de qualidade:** afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.
19. **Documentação de lote:** todos os documentos associados a fabricação de um lote de produto a granel ou produto terminado. Fornecem um histórico de cada lote de produto e de todas as circunstâncias pertinentes a qualidade do produto final.
20. **Droga vegetal:** planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela Acção terapêutica, após processos de colecta, estabilização e/ou secagem, podendo ser integra, rasurada, triturada ou pulverizada.
21. **Embalagem:** todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar, a fim de tornar-se produto terminado. Normalmente, o enchimento de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, visto que esses em sua embalagem primária são considerados produtos a granel.
22. **Especificação:** documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade.
23. **Fabricação:** todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, armazenagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.
24. **Fabricante:** detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente.
25. **Formula-mestra/formula-padrão:** documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas respectivas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.
26. **Insumo farmacêutico activo:** qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente activo. Tais substâncias podem exercer actividade farmacológica ou outro efeito directo no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afectar a estrutura e funcionamento do organismo humano.
27. **Instalação:** espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos.
28. **Lote:** quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. As vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação continua, o lote deve corresponder a uma fracção definida da produção, caracterizada pela homogeneidade.
29. **Marcador:** composto ou classe de compostos químicos (ex.: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos etc.) presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referencia no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos.
30. **Material de embalagem:** qualquer material, incluindo material impresso, empregado na embalagem de um medicamento. Exclui-se dessa definição outra embalagem utilizada para transporte ou expedição. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contacto com o produto.
31. **Matéria-prima:** qualquer substância, seja ela activa ou inactiva, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem.
32. **Matéria-prima vegetal:** planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal.
33. **Medicamento:** produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profiláctica, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.
34. **Medicamento fitoterápico:** medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas activas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etno-farmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias activas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extractos vegetais.

35. **Nomenclatura botânica:** género e espécie.
36. **Nomenclatura botânica oficial completa:** género, espécie, variedade, autor do binómio e família.
37. **Número de lote:** combinação definida de números e/ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros.
38. **Operação crítica:** operação no processo de fabricação que pode afectar a qualidade do medicamento.
39. **Ordem de produção:** documento ou conjunto de documentos que servem como base para a documentação do lote. Devem ser preenchidos com os dados obtidos durante a produção e que contemple as informações da fórmula mestre/formula padrão.
40. **Pessoa designada:** profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada actividade.
41. **Pior caso:** uma ou mais condições que apresentem as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais. Tais condições não necessariamente implicam em desvios no produto ou processo.
42. **Plano Mestre de Validação (PMV):** documento geral que estabelece as estratégias e directrizes de validação adoptadas pelo fabricante. Ele prove informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado.
43. **Padrão de referência:** são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referencia a outros padrões.
44. **Padrão secundário (padrão de trabalho):** padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referencia.
45. **Procedimento Operacional Padrão (POP):** procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação).
46. **Limpeza de instalações e controle ambiental;** amostragem e inspecção). Certos procedimentos podem ser usados para suplementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico.
47. **Produção:** todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado.
48. **Produto a granel:** qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel.
49. **Produto devolvido:** produto terminado, expedido e comercializado, devolvido ao fabricante.
50. **Produto intermediário:** produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel.
51. **Produto terminado:** produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.
52. **Protocolo (ou Plano) de Validação (PV):** documento que descreve as actividades a serem realizadas na validação de um projecto específico, incluindo o cronograma, responsabilidades e os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo, procedimento de limpeza, método analítico, sistema computadorizado ou parte destes para uso na rotina.
53. **Qualificação:** conjunto de acções realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam correctamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é frequentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo.
54. **Qualificação de Desempenho (QD):** verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reprodutível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados. Em determinados casos, o termo "validação de processo" também pode ser utilizado.
55. **Qualificação de Instalação (QI):** conjunto de operações realizadas para assegurar que as instalações (tais como: equipamentos, infra-estrutura, instrumentos de medição, utilidades e áreas de fabricação) utilizadas nos processos produtivos e ou em sistemas computadorizados estão seleccionados apropriadamente e correctamente instalados de acordo com as especificações estabelecidas.
56. **Qualificação de Operação (QO):** conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema opera conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.
57. **Qualificação de Projecto (QP):** evidencia documentada que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF.
58. **Quarentena:** retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel ou terminados. Esses devem ser mantidos isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto aguardam uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reprocessamento.
59. **Reanálise:** análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade.
60. **Reconciliação:** comparação entre a quantidade teórica e real nas diferentes etapas de produção de um lote de produto.
61. **Recuperação:** incorporação total ou parcial de lotes anteriores de qualidade comprovada a outro lote, em uma etapa definida da produção.
62. **Relatório de Validação (RV):** documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas de melhorias.
63. **Remessa ou entrega:** a quantidade de um determinado material fornecido em resposta a uma ordem de compra. Uma única remessa pode incluir um ou mais volumes e materiais pertencentes a mais de um lote.
64. **Reprocesso:** repetição de uma ou mais etapas que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote que não atende as especificações.
65. **Responsável técnico:** a pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a

- responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no País.
66. **Revalidação:** repetição parcial ou total das validações de processo, de limpeza ou de método analítico para assegurar que esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos.
67. **Sistemas computadorizados:** ampla escala de sistemas incluindo, mas não limitados a equipamento de fabricação automatizado, equipamento de laboratório automatizado, controle de processo, processo analítico, execução de fabricação, gerenciamento das informações de laboratório, planeamento dos recursos de fabricação e sistemas de gerenciamento de documentos e monitoramento. Um sistema computadorizado e formado por hardware, software e componentes de rede, somados os funções controladas e documentação relacionada.
68. **Solução Parenteral de Grande Volume (SPGV):** solução estéril e epirogénica, destinada a aplicação parenteral em dose única, cujo volume é de 100mL ou superior. Estão incluídas nesta definição as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal,
69. **Validação:** ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, actividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados.
70. **Validação concorrente:** validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados a venda.
71. **Validação de limpeza:** evidencia documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração factores tais como tamanho do lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade e área de contacto do equipamento com o produto.
72. **Validação de processo (VP):** evidencia documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzira um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade.
73. **Validação de sistemas computadorizados:** evidencia documentada que atesta com um alto grau de segurança que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados correctamente e que o processamento dos dados cumpre com especificações pré-determinadas.
74. **Validação prospectiva:** validação realizada durante o estagio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes por sua vez, são avaliados com base em experiências para determinar se podem ocasionar situações críticas.
75. **Validação retrospectiva:** envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.

### Resolução n.º 20/2019

de 18 de Abril

Nos termos do n.º 1 do artigo 4 do Decreto n.º 26/2019, de 11 de Abril, que cria o Gabinete de Reconstrução Pós-Ciclone Idai, o Conselho de Ministros determina:

Único. Francisco Pereira é nomeado Director Executivo do Gabinete de Reconstrução Pós-Ciclone Idai.

Aprovada pelo Conselho de Ministros, em 16 de Abril de 2019.

Publique-se.

O Primeiro-Ministro, *Carlos Agostinho do Rosário*.

Preço — 200,00 MT

IMPRESA NACIONAL DE MOÇAMBIQUE, E.P.