



澳門特別行政區政府  
Governo da Região Administrativa Especial de Macau

藥物監督管理局  
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

## Despacho n.º 9/ISAF/2022

Nos termos do n.º 3 do artigo 9.º da Lei n.º 11/2021 (Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), do n.º 3 do artigo 77.º do Decreto-Lei n.º 58/90/M, de 19 de Setembro (Regula o exercício das profissões e das actividades farmacêuticas), da alínea 8) do artigo 3.º e artigo 38.º do Regulamento Administrativo n.º 35/2021 (Organização e funcionamento do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica) e do artigo 2.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), o presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica determina:

1. São aprovadas as «Boas práticas de fabrico de medicamentos», como instruções técnicas, constantes do anexo ao presente despacho, que dele faz parte integrante.
2. As «Boas práticas de fabrico de medicamentos» são requisitos básicos de gestão da qualidade de fabrico de medicamentos e de ingredientes farmacêuticos activos, sendo aplicáveis, com as necessárias adaptações, à gestão da qualidade de fabrico de medicamentos tradicionais chineses, de porções preparadas da medicina tradicional chinesa e de extractos de produtos usados na medicina tradicional chinesa.
3. As dúvidas resultantes da aplicação do presente despacho são resolvidas por decisão do presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.
4. São revogadas as Instruções Técnicas sobre as «Boas práticas de fabrico de medicamentos» aprovadas pelo Despacho n.º 09/SS/2012.
5. O presente despacho entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica, aos 15 de Março de 2022.

O Presidente do Instituto, *Choi Peng Cheong*.

## **ANEXO**

**(a que se refere no 1.º)**

### **Boas práticas de fabrico de medicamentos (GMP)**

#### **1. Gestão da Qualidade na indústria farmacêutica**

1.1. A gestão de qualidade na indústria farmacêutica define-se pela existência de uma política de qualidade aplicada ao respectivo funcionamento, ou seja, a direcção e os objectivos da organização estão, acima de tudo, dirigidos para a qualidade que é, formalmente, expressa por escrito e autorizada pela administração da fábrica.

1.2. O conjunto destas acções é designado por «Garantia de Qualidade». Numa organização, a garantia de qualidade deve representar um instrumento de gestão. Nas relações contratuais, a garantia de qualidade serve, igualmente, para promover a confiança no fornecedor. Os conceitos de garantia de qualidade, das GMP, de controlo de qualidade e de gestão de riscos à qualidade (QRM) estão interrelacionados e fazem parte integrante da gestão de qualidade e são da responsabilidade de todo o pessoal. Estes conceitos são aqui descritos para enfatizar a sua relação e a sua importância fundamental para a produção e controlo de qualidade de medicamentos.

#### **2. Sistemas de qualidade farmacêutica**

##### **2.1. Princípio**

O fabricante deve assumir a responsabilidade pela qualidade dos materiais e produtos acabados que fabrica por forma a assegurar a sua adequação ao fim a que se destinam, o cumprimento dos requisitos do registo e que na sua utilização os pacientes não correm riscos devido a uma segurança, a uma qualidade ou a uma eficácia, inadequadas. O cumprimento deste objectivo de qualidade é da responsabilidade da administração da fábrica e exige a participação e o empenho de todo o pessoal de diferentes níveis, dos fornecedores e dos distribuidores da fábrica. Para a fiabilidade deste objectivo, deve ser concebido pelo fabricante um sistema abrangente de garantia de qualidade, que inclua as GMP e o controlo da qualidade.

2.2. A administração da fábrica tem a responsabilidade final de assegurar haver um sistema de qualidade farmacêutica eficaz e adequadamente equipado; definir o papel, responsabilidades e competências no âmbito de comunicação e execução, na organização; A liderança e participação ativa por parte da administração da fábrica no sistema de qualidade farmacêutica são particularmente importantes. Os trabalhos de liderança devem garantir que dentro da organização, o pessoal de todos os níveis e da fábrica desse apoio ao sistema de garantia de qualidade incluindo compromisso.

2.3. A gestão de qualidade é um conceito suficientemente envolvente para cobrir todos os assuntos que, individualmente ou em conjunto, influenciam a qualidade de um produto acabado. É um conjunto de accões realizadas com o objectivo de garantir que um ingrediente farmacêutico activo ou um produto acabado tem a qualidade exigida para o uso a que se destina. A gestão de qualidade incorpora as GMP, além de outros factores externos àquelas normas, tais como a concepção de um produto e o respectivo desenvolvimento.

2.4. As GMP são aplicáveis a todos os estágios do ciclo de vida de medicamentos destinados à pesquisa e de ingredientes farmacêuticos activos, desde a produção, a transferência de tecnologia, a produção comercial, até à descontinuação do produto. O sistema de qualidade farmacêutica pode estender-se ao estágio do ciclo de vida do desenvolvimento de medicamentos e devem promover a inovação e a melhoria contínua, bem como reforçar a ligação entre o desenvolvimento e as actividades do fabrico de medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos. Todas as partes do sistema de qualidade farmacêutica devem contar com um número suficiente de pessoal competente e habilitado, além de haver a fábrica, equipamentos e instalações adequadas.

2.5. O sistema de qualidade farmacêutica adequado ao fabrico de medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos deve assegurar que:

- 1) Seja conseguida a realização do produto, através da concepção, planeamento, execução, manutenção e melhoria contínua de um sistema que produza constantemente produtos com atributos de qualidade adequados;

- 2) Sejam geridos os produtos e os conhecimentos dos procedimentos em todas as etapas do ciclo de vida;
- 3) Levem-se a concepção e desenvolvimento dos medicamentos e dos ingredientes farmacêuticos activos, em consideração as GMP e outras boas práticas por exemplo, Boas Práticas de Laboratório (GLP) e Boas Práticas Clínicas (GCP);
- 4) Sejam claramente definidas por escrito as operações de produção e de controlo e sejam adoptadas as GMP;
- 5) Sejam claramente definidas as responsabilidades de gestão em descrição de funções;
- 6) Sejam tomadas previdências para o correcto fabrico, fornecimento e utilização de matérias-primas e materiais de embalagem, seleção e supervisão do fornecedor e confirmação de cada entrega de produtos que seja proveniente da cadeia de fornecimento aprovada;
- 7) Seja executado o controlo total das matérias-primas e dos produtos intermédios e a granel, dos ensaios em processo de fabrico, das calibrações e validações;
- 8) Sejam correctamente produzidos e verificados os produtos acabados de acordo com os procedimentos pré-definidos;
- 9) Não sejam vendidos ou fornecidos os produtos acabados sem que o director técnico tenha certificado que cada lote foi produzido, controlado e libertado, de acordo com os requisitos constantes do respectivo processo de registo, caso exista, (cfr. n.os 10.3.10. e 10.3.11.);
- 10) Haja um procedimento para assegurar a gestão de actividades contratadas;
- 11) Existam condições adequadas por forma a assegurar que os materiais e os produtos acabados sejam armazenados, distribuídos e manuseados de modo a que a sua qualidade seja mantida ao longo do seu tempo de vida útil;
- 12) As auto-inspecções ou as auditorias de qualidade sejam realizadas periodicamente, de acordo com um procedimento próprio, de modo a

comprovar a eficácia e a aplicação do sistema de qualidade farmacêutica;

13) Os resultados do monitoramento de produtos e processos sejam levados em consideração na libertação dos lotes, na apuração de desvios, com vistas à tomada de acções preventivas para evitar que os potenciais desvios ocorram no futuro;

14) Sejam tomadas previdências para a avaliação prospectiva das mudanças planeadas sua aprovação prévia da implementação, levando-se em consideração a notificação e aprovação regulatórias (quando necessário); Após a implementação de qualquer mudança, seja realizada uma avaliação para confirmar se os objectivos de qualidade foram alcançados e se não houve efeitos adversos imprevisíveis na qualidade do produto;

15) Seja revista a qualidade dos produtos acabados regularmente para confirmar a conformidade dos processos de fabrico e identificar os itens por melhorar;

16) O estado de controlo seja estabelecido e mantido pelo desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controlo para o desempenho do processo e a qualidade do produto;

17) A melhoria seja realizada de forma contínua por meio da implementação de melhorias de qualidade adequadas ao nível actual de conhecimento dos processos e do produto;

18) Haja um sistema de gestão de risco à qualidade;

19) Sejam relatadas, investigadas e registadas quaisquer questões levantadas sobre desvios e suspeita de desvio de qualidade de produtos. Na investigação, deve adoptar os métodos de análise de causas raiz ao nível adequado. Sejam identificadas as causas raiz mais prováveis, sejam confirmadas e tomadas acções correctivas e preventivas adequadas (CAPAs). A eficácia das CAPAs deve ser monitorada.

2.6. O sistema de qualidade farmacêutica deve funcionar sob vistoria regular de gestão com a participação da administração da fábrica para identificar oportunidades de melhoria contínua dos produtos, dos processos

e do próprio sistema. Salvo justificação em contrário, a vistoria acima referida deve normalmente ser efectuada pelo menos uma vez por ano.

2.7. O sistema de qualidade farmacêutica deve ser definido e documentado. Deve criar um manual de qualidade ou outros documentos equivalentes contendo uma descrição do sistema de gestão de qualidade, incluindo funções dos gestores.

## 2.8. Gestão de riscos à qualidade

A gestão de riscos à qualidade é um processo sistemático de avaliação, gestão/controlo, comunicação e revisão dos riscos à qualidade dos medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos e pode ser realizado de forma retrospectiva e prospectiva.

## 2.9. A gestão de riscos à qualidade deve assegurar que:

- 1) A avaliação de riscos à qualidade seja baseada no conhecimento científico e na experiência adquirida nos processos e, em última análise, seja ligada à protecção do paciente;
- 2) O nível de esforço, formalidade e documentação no processo da gestão de riscos à qualidade sejam proporcionais ao grau dos riscos.

## 2.10. Revisão da qualidade dos produtos

Todos os medicamentos e os ingredientes farmacêuticos activos, incluindo os produtos destinados exclusivamente à exportação, cuja revisão de qualidade de rotina, periódica ou rotativa deve ser realizada, tendo como meta a verificação da coerência dos processos existentes, a adequabilidade das especificações existentes às matérias-primas e aos produtos finais, com o objectivo de realçar quaisquer tendências e identificar os elementos relativos aos produtos e processos por melhorar. Normalmente, a revisão referida deve ser efectuada anualmente e documentada, tendo em conta a revisão anterior, deve contar pelo menos, com os seguintes elementos:

- 1) Revisão das matérias-primas e materiais de embalagem usados nos produtos, especialmente os provenientes de novas fontes, nomeadamente revisão da rastreabilidade das cadeias de fornecimento dos ingredientes farmacêuticos activos;

- 2) Revisão da gestão e controlo de processos críticos e do resultado dos produtos finais;
- 3) Revisão de todos os lotes que não satisfazem as especificações e dos seus levantamentos;
- 4) Revisão de todos os desvios significativos ou dos itens reprovados, dos seus levantamentos e da eficácia das acções correctivas tomadas;
- 5) Revisão de todas as alterações nos processos ou nos métodos analíticos;
- 6) Revisão dos documentos apresentados, aprovados ou rejeitados para alteração do processo do registo;
- 7) Revisão do resultado do Programa de monitorização da estabilidade e de quaisquer tendências adversas;
- 8) Revisão da devolução, reclamação, recolha de todos os produtos relacionados com a qualidade e dos seus levantamentos realizados na altura;
- 9) Revisão da adequabilidade das acções correctivas de quaisquer outros processos dos produtos anteriores ou dos equipamentos;
- 10) Revisão dos compromissos pós-comercialização para novos processos de registo e as suas alterações;
- 11) Estado validado dos equipamentos e das respectivas instalações do uso comum, por exemplo, do sistema de ar-condicionado (HVAC), do sistema de água, dos gases de compressão, etc., revisão do resultado de monitorização do desempenho das instalações e equipamentos acima referidos;
- 12) Revisão de qualquer acordo técnico para garantir a sua actualização.

2.11. No âmbito do sistema de qualidade farmacêutica, o fabricante deve avaliar o resultado da revisão acima referida e deve avaliar se é necessário tomar medidas correctivas e preventivas ou qualquer revalidação. Se o fabricante e o titular do registo de medicamentos forem diferentes, ambas as partes são responsáveis pela avaliação simultaneamente. As acções

correctivas e preventivas devem ser aplicadas de forma oportuna e eficaz, de acordo com os procedimentos escritos. Deve haver procedimentos para assegurar que as respectivas acções sejam continuamente geridas e revistas; deve provar a eficácia dos procedimentos, durante a auto-inspecção. Quando for cientificamente justificado, as revisões de qualidade podem ser agrupadas pelo tipo dos seus produtos, por exemplo, forma farmacêutica sólida, forma farmacêutica líquida, preparações estéreis etc. Se o titular do registo dos medicamentos não for o fabricante, ambas as partes devem ter um acordo técnico que defina as respectivas responsabilidades na revisão da qualidade dos produtos. O director técnico responsável pela aprovação final do lote e o titular do registo de medicamentos devem assegurar que a revisão da qualidade seja feita oportuna e exactamente.

### 3. Boas práticas de fabrico de medicamentos (GMP)

Boas práticas de fabrico são a parte da gestão de qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com especificações qualitativas apropriadas para o uso pretendido e requerido pelo registo, pela realização de ensaios clínicos e pelos requisitos para especificação de produtos. As GMP relacionam-se com a produção e o controlo da qualidade, o cumprimento das GMP está orientado primeiramente à gestão e minimização dos riscos inerentes a qualquer fabrico de medicamentos, de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos. As GMP determinam que:

- 1) Todos os processos de fabrico devem ser claramente definidos e sistematicamente revistos de acordo com a experiência adquirida e conhecimento científico. Além disso, devem ser capazes de fabricar produtos acabados consistentes e com a qualidade requerida, cumprindo as suas especificações;
- 2) Devem realizar-se qualificações e validações;
- 3) Devem estar dotados de todos os recursos necessários, incluindo:
  - (1) Pessoal adequadamente qualificado e treinado em número suficiente;
  - (2) Instalações e espaços adequados;

- (3) Equipamentos e serviços de manutenção adequados;
  - (4) Materiais, contentores e rótulos apropriados;
  - (5) Procedimentos e instruções aprovadas;
  - (6) Armazenamento e transporte adequados;
  - (7) Pessoal, laboratórios e equipamentos adequados aos controlos em processo de fabrico.
- 4) As instruções e os procedimentos devem ser escritos de uma forma clara, sem ambiguidades e específicos para determinadas instalações e equipamentos;
- 5) Os procedimentos devem ser executados correctamente e os operadores devam ser treinados;
- 6) Os registos devem ser efectuados, (manualmente ou por meio de instrumentos registadores, ou por ambas as modalidades), durante o fabrico, a fim de demonstrar que todos os passos exigidos pelos procedimentos e instruções pré-definidas foram, efectivamente, executados, e que as quantidades e a qualidade dos produtos obtidos são as que se esperava. Quaisquer desvios significativos devem ser registados e investigados; a investigação deve ser realizada com o objectivo de determinar a causa raiz e as medidas correctivas e preventivas adequadas devem ser aplicadas;
- 7) Os registos relativos à produção e à venda por grosso, que permitem a reconstituição da história completa de um lote, devem ser arquivados de forma organizada e de fácil acesso;
- 8) O armazenamento e a venda por grosso adequadas de materiais e produtos acabados minimizam os riscos à alteração da sua qualidade e devem levar-se em conta as boas práticas de distribuição de medicamentos;
- 9) Deve haver um sistema que permita a recolha de qualquer lote de um produto nos pontos de comercialização e venda por grosso;

10) As reclamações sobre os produtos comercializados devem ser cuidadosamente examinadas, sendo investigadas as que se relacionem com defeitos de qualidade, devendo ser tomadas medidas apropriadas e prevenir a repetição dos factos ocorridos.

#### 4. Sanitização e higiene

O fabrico de ingredientes farmacêuticos activos e medicamentos deve realizar-se, em todos os seus aspectos, num elevado nível de salubridade e de higiene, abrangendo o pessoal, as instalações, os equipamentos, os instrumentos, os materiais da produção, os contentores, os produtos de limpeza e de desinfecção e qualquer outro aspecto que possa vir a tornar-se fonte de contaminação para os produtos. Deve existir um programa de sanitização e de higiene integrado, com o objectivo de eliminar as potenciais fontes de contaminação (para higiene do pessoal cfr. n.º 12 «Higiene Pessoal». e para sanitização cfr. n.º 13 «Instalações»).

#### 5. Qualificação e validação

5.1. O fabricante deve identificar as qualificações e validações necessárias por forma a comprovar que os aspectos críticos da sua actividade são controlados.

5.2. Os elementos essenciais do programa de qualificação e validação devem estar claramente definidos e documentados num plano de validação.

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

1) As instalações, os serviços de apoio, o equipamento e os processos foram concebidos de acordo com as exigências das GMP (qualificação de concepção ou DQ);

2) As instalações, os serviços de apoio e o equipamento foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações pré-estabelecidas (qualificação de instalação ou IQ);

3) As instalações, os serviços de apoio e o equipamento operam de acordo com as suas especificações pré-estabelecidas (qualificação operacional ou OQ);

4) Um determinado processo de fabrico produz um produto de forma consistente e de acordo com as suas especificações pré-determinadas e outros parâmetros qualitativos (processo de validação ou PV, também chamado de qualificação de execução ou PQ).

5.4. Qualquer aspecto operacional, incluindo alterações significativas nas instalações, sistemas, equipamentos ou processos que possam afectar, directa ou indirectamente, a qualidade dos produtos, tem de ser qualificado e validado.

5.5. A qualificação e a validação não devem ser consideradas como exercícios de aplicação única. Deve haver um programa contínuo que as acompanhe desde a respectiva implementação, o qual deve ser ajustado, se necessário, na revisão anual.

5.6. O compromisso de manter um estado de validação contínuo deve ser declarado na documentação relevante da fábrica, designadamente, no manual de qualidade ou no plano de validação.

5.7. A responsabilidade de realizar a validação deve estar claramente definida.

5.8. Os estudos de validação são uma parte essencial das GMP e devem ser realizados em conformidade com planos previamente definidos e aprovados.

5.9. Deve ser preparado e arquivado um relatório conciso sobre os resultados registados e as conclusões obtidas.

5.10. Os processos de fabrico e os procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados das validações realizadas.

5.11. É crucial a validação dos métodos analíticos, dos sistemas automatizados e dos procedimentos de limpeza.

## 6. Reclamações

### 6.1. Princípio

Todas as reclamações e outras informações que possam relacionar-se com potenciais defeitos de um produto devem ser cuidadosamente examinadas

de acordo com procedimentos escritos e devem ser tomadas medidas correctivas.

## 6.2. Generalidades

6.2.1. O responsável pelo tratamento das reclamações e pelas decisões que têm de ser tomadas deve ser designado, juntamente com um número suficiente de colaboradores que o possam assistir neste trabalho. Se o responsável não for o director técnico, a este último deve ser dado conhecimento de qualquer reclamação, investigação ou recolha.

6.2.2. Devem haver procedimentos escritos que descrevam as acções a ser tomadas (incluindo a necessidade de considerar uma recolha), quando a reclamação atribua um possível defeito ao produto.

6.2.3. Deve ser verificado, em especial, se a reclamação foi ou não provocada por um desvio de qualidade do produto.

6.2.4. Qualquer reclamação relativa a defeitos num produto deve ser registada, em todos os seus detalhes desde o princípio, e minuciosamente investigada. A pessoa responsável pelo controlo da qualidade deve ser, por norma, envolvida na apreciação destas investigações.

6.2.5. Se for descoberto um defeito num produto ou se houver suspeita de que o defeito existe num lote, deve ser avaliada a possibilidade de outros lotes terem sido afectados, em particular, os que contenham produto reprocessado proveniente de lote defeituoso, devem ser investigados.

6.2.6. Quando necessário, após a investigação e a avaliação de uma reclamação, devem ser tomadas as medidas adequadas ao respectivo processo, e que podem incluir a recolha do produto.

6.2.7. Todas as decisões e medidas que forem tomadas como resultado de uma reclamação devem ser registadas e referenciadas no registo dos lotes afectados.

6.2.8. O registo das reclamações deve ser regularmente revisto para validar se existem problemas específicos ou recorrentes que requeiram atenção e possam justificar a recolha de produtos no mercado.

6.2.9. Sempre que um fabricante tenha de adoptar medidas devido a um fabrico defeituoso, deterioração de um produto, contrafação ou quaisquer outros graves problemas de qualidade, desse facto deve informar o ISAF.

## 7. Recolhas

### 7.1. Princípio

Deve haver um sistema capaz de recolher do mercado, de forma rápida e eficiente, qualquer produto que seja ou que se suspeite ser defeituoso.

### 7.2. Generalidades

7.2.1. O director técnico deve ser responsável pela execução e coordenação da recolha e deve dispor de um número suficiente de colaboradores para actuar, com a devida urgência, em todos os aspectos da recolha.

7.2.2. Devem ser estabelecidos procedimentos escritos, regularmente revistos e actualizados, para organizar as actividades inerentes a qualquer recolha. As operações de recolha devem estar preparadas para que arranquem prontamente e em qualquer momento, e para actuar ao nível do correcto circuito de comercialização.

7.2.3. Os procedimentos escritos devem incluir instruções para que os produtos recolhidos sejam armazenados numa área segura e restrita, onde aguardam uma decisão sobre o seu destino.

7.2.4. Qualquer intenção de recolha de um produto que seja ou se suspeite ser defeituoso deve ser rapidamente comunicada às autoridades competentes de todos os países ou regiões onde esse produto foi distribuído.

7.2.5. Os registos de venda por grosso devem ser rapidamente disponibilizados ao director técnico, os quais devem conter informação suficiente sobre os grossistas e os clientes fornecidos directamente (incluindo os fornecidos por exportação e aqueles que receberam amostras para testes clínicos ou para uso médico) de modo a permitir uma recolha efectiva.

7.2.6. O desenvolvimento no processo de recolha deve ser monitorizado e registado. O registo deve incluir informação detalhada sobre o destino do produto. No final do processo, deve ser elaborado um relatório em que conste a reconciliação entre a quantidade distribuída do produto e a quantidade recolhida.

7.2.7. A eficiência dos procedimentos de recolha deve ser testada e avaliada regularmente.

## 8. Fabrico por encomenda e análises

### 8.1. Princípio

Os contratos para fabrico e análises devem ser correctamente definidos, aceites e controlados por ambos os contraentes, por forma a evitar equívocos que possam resultar numa má qualidade do produto, trabalho ou análises.

### 8.2. Generalidades

8.2.1. Todas as condições decorrentes de um contrato de fabrico e análises de um produto, incluindo qualquer proposta de alteração técnica ou de outra natureza, devem estar de acordo com o processo de registo e das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas.

8.2.2. O contrato deve permitir ao encomendador a realização de auditorias às instalações e actividades realizadas do aceitante da encomenda.

8.2.3. No caso de haver análises por encomenda, a aprovação final para a comercialização do produto deve ser dada pelo director técnico de acordo com as boas práticas de fabrico e as exigências do registo e das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas, previstas no contrato.

### 8.3. O encomendador

8.3.1. O sistema de qualidade farmacêutica do encomendador deve incluir o controlo e a revisão de quaisquer actividades contratadas. O encomendador é responsável por avaliar a legitimidade, a aptidão e a competência do aceitante da encomenda para a execução correcta do

trabalho ou de análise por contrato, bem como por assegurar a execução pelo aceitante da encomenda, de acordo com os princípios das GMP em combinação com o princípio de gestão de riscos à qualidade.

8.3.2. O encomendador deve facultar ao aceitante da encomenda toda a informação necessária para uma realização correcta das operações contratadas, no âmbito do cumprimento do registo, e das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas. O encomendador deve assegurar que o aceitante da encomenda está realmente ciente de quaisquer problemas associados ao produto, ao trabalho aceitante da encomenda ou aos ensaios analíticos, de modo a evitar possíveis riscos para as instalações, o equipamento, o pessoal ou outros materiais e produtos.

8.3.3. O encomendador deve responsabilizar-se pela revisão e avaliação dos registos e resultados relacionados com as actividades contratadas. O encomendador deve garantir que todos os produtos e materiais que lhe são enviados pelo aceitante da encomenda cumprem as respectivas especificações, de acordo com as GMP e do registo, das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas, e que os produtos são libertados pelo director técnico, de acordo com os requisitos de GMP e do registo, das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas.

8.3.4. O encomendador deve supervisionar e rever o desempenho do aceitante da encomenda, e identificar e implementar quaisquer melhoramentos necessários e a sua efectividade.

8.3.5. O encomendador deve assegurar que o aceitante da encomenda está ciente de que as suas actividades podem ser fiscalizadas pela entidade reguladora.

#### 8.4. O aceitante da encomenda

8.4.1. O aceitante da encomenda deve ter instalações adequadas, equipamento, conhecimentos, experiência e pessoal competente, de forma a executar satisfatoriamente o trabalho encomendado pelo encomendador. O fabrico por contrato apenas pode ser realizado por fabricante detentor de documento que certifique o cumprimento dos requisitos das GMP.

8.4.2. O aceitante da encomenda não deve transferir para terceiros, o fabrico de medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos que lhe foi determinado por contracto.

8.4.3. O aceitante da encomenda deve abster-se de qualquer actividade que prejudique a qualidade do produto fabricado ou analisado destinado ao encomendador (incluindo alterações não autorizadas que não sejam previstas no contracto).

## 8.5. O contrato

8.5.1. O contrato entre o encomendador e o aceitante da encomenda deve assumir a forma escrita e especificar, claramente, as responsabilidades de cada parte, incluindo actividades contratadas relacionadas com os produtos ou operações, os procedimentos de contacto relacionados com actividades contratadas e quaisquer acordos técnicos pertinentes com o contrato.

8.5.2. O contrato deve especificar, claramente, os meios ao dispor do director técnico, para o integral cumprimento das suas responsabilidades, no que se refere à aprovação de cada lote de produto para venda ou à emissão de certificados de análises e garantir que cada lote de produto foi fabricado e verificado, em conformidade com os requisitos do processo do registo, das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas.

8.5.3. Os aspectos técnicos do contracto devem ser delineados por pessoas competentes, com conhecimentos adequados em tecnologia farmacêutica, análises e GMP.

8.5.4. Todos os detalhes de fabrico e análises devem estar em conformidade com as exigências do registo, das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas e obter a concordância de ambas as partes.

8.5.5. O contrato deve especificar os responsáveis pelas actividades por contrato, por exemplo, pela gestão de conhecimentos, transferência de tecnologia, cadeias de fornecimento, análise e libertação dos materiais, pela produção e controlo da qualidade, (incluindo o controlo em processo de fabrico), bem como pela amostragem e análises. Em caso de análises

por encomenda, este deve indicar se o aceitante da encomenda faz ou não a colheita de amostras nas instalações do contratante.

8.5.6. Os registos de fabrico, de ensaios analíticos e de venda por grosso, assim como as amostras de referência, devem ser arquivados pelo encomendador ou pelo aceitante da encomenda, mas devem ser acessíveis pelo encomendador. Quaisquer registos relevantes para a avaliação da qualidade de um produto, em caso de reclamação, suspeita de defeitos, suspeita de produtos falsificados ou suspeita de fraude de laboratório, devem estar disponíveis e especificados nos procedimentos do encomendador relativas a reclamações e a recolhas por defeito.

8.5.7. No contrato deve descrever os procedimentos de avaliação de qualidade, em caso de reclamação, suspeita de defeitos, suspeita de produtos falsificados ou suspeita de fraude de laboratório, devem garantir que todos os registos de avaliação de qualidade do produto sejam acessíveis pelo encomendador.

8.5.8. O contrato deve descrever o manuseamento das matérias-primas, produtos intermédios, a granel e dos produtos acabados, se forem rejeitados. Deve igualmente, descrever o procedimento a ser seguido no caso de análises por contracto, o produto testado não cumpre as especificações determinadas.

## 9. Auto-inspecções, auditorias de qualidade, auditorias a fornecedores e aprovação

### 9.1. Princípio

O programa de auto-inspecções é definido para assegurar que as GMP são implementadas e que estão a ser seguidas de forma efectiva proondo, quando necessário, medidas correctivas. Devem ser efectuadas auto-inspecções de rotina e auto-inspecções em situações especiais, designadamente, em casos de recolha de produtos, rejeições repetidas ou quando uma inspecção é anunciada pelo ISAF. A equipa responsável pela realização das auto-inspecções deve ser constituída por pessoal com capacidade para avaliar de forma objectiva, a implementação das GMP. Todas as acções correctivas recomendadas devem ser implementadas. O procedimento escrito para as auto-inspecções deve ser documentado, e

conter um programa que permita a validação da efectiva adopção das recomendações correctivas.

## 9.2. Conteúdos da auto-inspecção

Devem ser estabelecidas, em forma de questionário, instruções escritas para as auto-inspecções que incluam um número mínimo e uniforme de exigências das GMP, abrangendo, no mínimo, o seguinte:

- 1) Pessoal;
- 2) Instalações, incluindo, os serviços de apoio destinados ao pessoal;
- 3) Manutenção de instalações e equipamento;
- 4) Armazenamento de matérias-primas e produtos acabados;
- 5) Equipamento;
- 6) Produção e controlo em processo de fabrico;
- 7) Controlo de qualidade;
- 8) Documentação;
- 9) Sanitização e higiene;
- 10) Programas de validação e revalidação;
- 11) Calibração de instrumentos e instrumentos de medida;
- 12) Procedimentos de recolha;
- 13) Gestão de reclamações;
- 14) Controlo de rótulos;
- 15) Resultados das auto-inspecções anteriores e medidas correctivas aplicadas.

## 9.3. Equipa de auto-inspecção

A administração da fábrica deve designar uma equipa de auto-inspecção constituída por peritos nas respectivas áreas de conhecimentos e familiarizados com as GMP. Os elementos da equipa podem ser peritos internos ou externos à fábrica.

#### 9.4. Frequência

A frequência das auto-inspecções depende das necessidades da fábrica, mas deve realizar-se, pelo menos, uma vez por ano. Esta frequência deve estar prevista no procedimento das auto-inspecções.

#### 9.5. Relatório

Todas as auto-inspecções devem dar origem a um relatório com a seguinte informação:

- 1) Resultados da auto-inspecção;
- 2) Avaliação e conclusões;
- 3) Medidas correctivas recomendadas.

#### 9.6. Acção de acompanhamento

Deve existir um programa para efectivo acompanhamento das correcções efectuadas em consequência das recomendações feitas durante a inspecção. A administração da fábrica deve avaliar o relatório da auto-inspecção e as medidas correctivas recomendadas.

#### 9.7. Auditorias de qualidade

As auto-inspecções podem ser complementadas com auditorias externas, que consistem no exame e avaliação de todo ou parte do sistema de garantia de qualidade, com o objectivo específico de o melhorar. As auditorias devem ser realizadas por peritos externos e independentes ou por uma equipa nomeada pela administração da fábrica para esse efeito. As auditorias podem também ser realizadas a fornecedores e a aceitante de encomendas (cfr. n.º 8, «Fabrico por encomenda e análises»).

#### 9.8. Auditorias de qualidade a fornecedores e aprovação

9.8.1. A pessoa responsável pelo controlo da qualidade juntamente com outros departamentos, devem ter por responsabilidade a aprovação de fornecedores que garantem maior segurança no fornecimento de matérias-primas e materiais de embalagem.

9.8.2. Os fornecedores devem ser avaliados antes de serem incluídos na lista de fornecedores ou das especificações, aprovados. A avaliação deve ter em consideração a história do fornecedor e a natureza dos materiais a ser fornecidos. Se for necessária uma auditoria de qualidade, esta deve verificar a capacidade do fornecedor em cumprir com as normas das GMP.

## 10. Pessoal

### 10.1. Princípio

Para que se estabeleça e mantenha um sistema de garantia de qualidade eficiente e para que se fabriquem e controlem correctamente produtos acabados, é necessário pessoal. Pelas razões apontadas, este pessoal deve ser qualificado e em número suficiente para executar todas as operações, e aqui reside a responsabilidade do fabricante. As responsabilidades individuais devem ser bem compreendidas e cada trabalhador deve ter as suas funções claramente definidas e registadas em descrição de funções.

### 10.2. Generalidades

10.2.1. O fabricante deve dispor de um número suficiente de pessoas com as qualificações e a experiência necessárias ao trabalho a realizar. As responsabilidades atribuídas a cada trabalhador não devem ser tão amplas que possam pôr em risco a qualidade dos produtos.

10.2.2. As pessoas a quem são pedidas responsabilidades devem ter as suas funções claramente definidas por escrito e os poderes necessários à sua execução. Estas funções podem ser delegadas em substitutos qualificados e para tal designados. Nas responsabilidades do pessoal envolvido na aplicação das GMP não devem existir lacunas ou sobreposições. O fabricante deve ter um organograma do pessoal ao seu serviço.

10.2.3. O pessoal deve estar informado sobre os princípios das GMP que lhes digam respeito e relativamente aos quais recebem formação inicial e contínua, incluindo as instruções de higiene adequadas às respectivas tarefas. Todo o pessoal deve ser motivado a apoiar o estabelecimento e a manutenção de padrões de elevada qualidade.

10.2.4. A entrada de pessoas não autorizadas nas áreas de produção, armazenamento e de controlo de qualidade deve ser prevenida por meio de medidas adequadas. As pessoas que não trabalham nestas áreas não podem utilizá-las como zonas de passagem.

### 10.3. Pessoal essencial

10.3.1. O pessoal essencial deve incluir o director técnico e os responsáveis pela produção e pelo controlo de qualidade. O departamento de controlo de qualidade inclui o grupo de trabalho para a garantia da qualidade e o grupo de trabalho para o controlo da qualidade. Em certos casos, esses grupos de trabalhos são fundidos num departamento. O responsável técnico pode ser responsável por um ou vários departamentos de controlo da qualidade. Os cargos essenciais devem ser ocupados por pessoal a tempo inteiro. Os responsáveis pela produção e pelo controlo de qualidade devem, no desempenho das suas funções, ser independentes. Pode-se delegar algumas funções inerentes aos cargos essenciais, no entanto, a inerente responsabilidade não pode ser delegada.

10.3.2. O pessoal essencial responsável pela produção e pelo controlo de qualidade de medicamentos controlados e ingredientes farmacêuticos activos deve possuir a experiência e a educação científica adequada que inclua o estudo, numa combinação adequada de:

- 1) Ciências farmacêuticas e tecnologia farmacêutica;
- 2) Química (analítica e orgânica) ou bioquímica;
- 3) Engenharia química;
- 4) Microbiologia;
- 5) Farmacologia e toxicologia;
- 6) Fisiologia, ou

## 7) Outras ciências relacionadas.

10.3.3. O pessoal essencial deve possuir, igualmente, experiência profissional no fabrico e na garantia de qualidade de medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos. A aquisição desta experiência pode requerer um período de preparação, durante o qual as funções devem ser exercidas sob orientação profissional. A educação científica e a experiência profissional devem permitir ao pessoal essencial uma avaliação profissional independente, baseada na aplicação de princípios científicos e na compreensão dos problemas práticos que se lhes apresentam durante o fabrico e o controlo de qualidade de medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos.

10.3.4. Relativamente à qualidade, os responsáveis pela produção e pelo controlo de qualidade devem partilhar algumas responsabilidades, designadamente pela:

- 1) Autorização de procedimentos escritos e de outros documentos, incluindo as respectivas revisões;
- 2) Monitorização e controlo do ambiente nas zonas de fabrico;
- 3) Higiene das instalações;
- 4) Processos de validação e de calibração de instrumentos analíticos;
- 5) Formação do pessoal, incluindo a área de aplicação dos princípios da garantia de qualidade;
- 6) Aprovação e monitorização dos fornecedores de materiais;
- 7) Aprovação e monitorização do aceitante da encomenda;
- 8) Definição e monitorização das condições de armazenamento de materiais e de produtos acabados;
- 9) Execução e avaliação do controlo efectuado durante os processos de fabrico;
- 10) Arquivo de registos;

- 11) Monitorização da conformidade com as exigências destas boas práticas de fabrico;
- 12) Inspecção, investigação e amostragem, com a finalidade de monitorizar os factores que possam afectar a qualidade dos materiais e dos produtos acabados.

10.3.5. O responsável pelo departamento de produção deve ter as seguintes responsabilidades:

- 1) Assegurar que os produtos são produzidos e armazenados de acordo com documentação apropriada, por forma a obter a qualidade pretendida;
- 2) Aprovar as instruções relativas às operações de produção, incluindo o controlo efectuado durante os processos de fabrico, e garantir que são rigorosamente executadas;
- 3) Assegurar que os registos de produção são avaliados e assinados por indivíduo para tal designado;
- 4) Verificar a manutenção do seu departamento, das instalações e do equipamento;
- 5) Garantir a execução e o registo de processos apropriados de validação e de calibração do equipamento de controlo, e fazer com que os respectivos relatórios estejam disponíveis;
- 6) Assegurar a realização da formação, inicial e contínua, do pessoal da produção e que está de acordo com as necessidades.

10.3.6. O responsável pelo departamento de controlo de qualidade deve ter as seguintes responsabilidades:

- 1) Aprovar ou rejeitar, de acordo com as especificações, matérias-primas, materiais de embalagem e produtos intermédios, a granel ou acabados;
- 2) Avaliar os registos de lote;
- 3) Assegurar a realização de todos os ensaios analíticos necessários;

- 4) Aprovar as instruções de amostragem, as especificações, os métodos de análise e outros procedimentos de controlo de qualidade;
- 5) Aprovar e monitorizar as análises efectuadas pelo aceitante da encomenda;
- 6) Verificar a manutenção do seu departamento, das instalações e do equipamento;
- 7) Assegurar a execução das validações apropriadas, incluindo as relativas aos procedimentos analíticos, e a calibração do equipamento de controlo;
- 8) Assegurar a realização da formação, inicial e contínua, do pessoal do controlo de qualidade e que está adaptada às necessidades;
- 9) Estabelecer, executar e conservar o sistema de garantia de qualidade;
- 10) Supervisionar as auditorias internas ou autoinspecções periódicas;
- 11) Participar em auditorias de qualidade externas (auditorias a fornecedores);
- 12) Participar nos programas de validação.

Para os restantes deveres no controlo de qualidade conferir os números 18.3. e 18.4.

10.3.7. O director técnico deve ser responsável pelo cumprimento dos requisitos técnicos e legais relacionados com a qualidade dos produtos acabados e pela respectiva aprovação para venda.

10.3.8. A avaliação da qualidade dos produtos acabados deve incluir todos os factores relevantes: condições de fabrico, resultado de inspecção do controlo em processo, documentação de produção (incluindo embalagem), conformidade da qualidade dos produtos acabados com as especificações correspondentes e inspecção da embalagem final de produtos acabados.

10.3.9. Nenhum lote de produtos pode ser libertado para comercialização até que o director técnico tenha determinado que os produtos satisfazem

as exigências do registo, e das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas.

10.3.10. A pessoa responsável pela aprovação de um lote para libertação deve garantir que, em relação ao mesmo, foi observado o seguinte:

- 1) As exigências do registo e das exigências das especificações qualitativas aprovadas ou relacionadas;
- 2) Os princípios e as normas destas GMP;
- 3) A validação dos principais processos de fabrico e de análise;
- 4) Todas as validações e ensaios analíticos necessários foram efectuados e consideradas as condições de produção e os registos de fabrico;
- 5) Quaisquer alterações ou desvios planeados introduzir no fabrico ou no controlo analítico de um produto foram devidamente notificados de acordo com um sistema de notificação bem definido antes do produto ser aprovado para venda. Caso necessário, estas alterações devem ser notificadas e aprovadas pelo ISAF;
- 6) Relativamente às alterações ou desvios referidos, os ensaios analíticos, as amostragens, as inspecções e as validações adicionais foram realizadas ou iniciadas adequadamente;
- 7) Toda a documentação necessária à produção e ao controlo analítico foi concluída, enviada e confirmada por supervisores com formação adequada para realizar esta verificação;
- 8) A realização de auditorias de qualidade, auto-inspecções e inspecções no local por pessoal treinado e experiente;
- 9) Aprovação emitida pelo responsável do departamento de controlo de qualidade;
- 10) Considerados todos os factores relevantes para a qualidade do produto, incluindo os que não estejam directamente relacionados com o lote que está a ser revisto (e.g. a subdivisão do rendimento de uma

produção em vários lotes ou factores associados com a produção contínua).

10.3.11. As funções de aprovação para venda de um lote ou produto acabado podem ser delegadas em pessoal com qualificação e experiência adequadas e que para tal seja designado. O pessoal designado deve libertar para venda os produtos de acordo com os procedimentos aprovados, sendo os mesmos normalmente implementados pelo pessoal de controlo de qualidade através da revisão do registo do lote.

## 11. Formação

11.1. O fabricante deve providenciar formação, nos termos de um programa de formação devidamente aprovado, a todo o pessoal afecto às áreas de fabrico ou aos laboratórios de controlo de qualidade (incluindo o pessoal técnico, de manutenção e de limpeza) e, ainda, a todos os trabalhadores solicitados.

11.2. Para além da formação básica, teórica e prática, nestas GMP, o pessoal deve receber formação adequada às funções que desempenha. Devem existir programas de formação aprovados. Todo o pessoal deve receber formação contínua sendo a sua eficácia prática periodicamente avaliada. Em relação aos programas de formação aprovados, deve manter-se um arquivo das acções de formação.

11.3. O pessoal que trabalha em zonas onde há risco de contaminação, tais como áreas limpas ou áreas onde são manuseados materiais ou produtos muito activos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber formação específica.

11.4. As sessões de formação incluem uma discussão extensa do conceito de garantia de qualidade e de todas as medidas que ajudem à sua compreensão e implementação.

11.5. Deve em regra estar vedada a entrada, nas áreas de produção e de controlo de qualidade, a visitantes e pessoas sem formação. Em casos em que não seja possível evitar essa entrada, devem as pessoas em causa receber instruções em higiene pessoal, vestir roupa de protecção e ser estritamente vigiadas.

11.6. Os consultores e o pessoal contratado estão, em regra, qualificados para o serviço que prestam. A prova dessa qualificação deve constar dos registos da formação.

## 12. Higiene pessoal

12.1. Todo o pessoal deve ser submetido a exames médicos, antes e após o seu recrutamento. O pessoal envolvido em inspecções visuais deve ainda ser submetido a exames oftalmológicos periódicos.

12.2. Todo o pessoal deve ser treinado em práticas de higiene pessoal. O pessoal relacionado com os processos de fabrico deve observar um elevado nível de higiene pessoal, em particular, lavar as mãos antes de entrar nas áreas de produção. Devem ser afixadas e observadas instruções para a lavagem das mãos.

12.3. Ao pessoal doente ou com feridas abertas no corpo que possam afectar a qualidade dos produtos não deve ser permitido manusear matérias-primas, material de embalagem, produtos em processo de fabrico, produtos intermédios, a granel ou acabados, até que o seu estado de saúde não represente qualquer risco.

12.4. Todo o pessoal deve receber instruções e ser encorajado a informar o seu superior imediato sobre quaisquer factos ou circunstâncias relativas às instalações, ao equipamento ou ao pessoal, que considere possa afectar a qualidade dos produtos.

12.5. Deve ser evitado o contacto directo das mãos do operador com as matérias-primas, com o material de embalagem interno ou com os produtos intermédios e a granel.

12.6. Com vista a assegurar a protecção do produto contra contaminações, o pessoal deve usar vestuário limpo e adequado à operação que executa, incluindo protecção para o cabelo. O vestuário usado, se for reutilizável, é colocado em contentores fechados próprios, até ser lavado e, caso necessário, desinfectado ou esterilizado.

12.7. É expressamente proibido fumar, comer, beber, mascar e deter ou manter plantas, comida, bebidas, material fumígeno e medicamentos

pessoais, nas áreas de produção, laboratórios, armazéns ou em quaisquer outras áreas onde a qualidade dos produtos possa ser afectada.

12.8. Os procedimentos de higiene pessoal, incluindo o uso de vestuário protector, são obrigatórios para quem entre nas áreas de produção, independentemente do respectivo vínculo contratual, incluindo, os visitantes, o pessoal responsável pela administração da fábrica e os inspetores.

## 13. Instalações

### 13.1. Princípio

As instalações da fábrica devem estar localizadas, concebidas, construídas, adaptadas e conservadas em função das operações a executar.

### 13.2. Generalidades

13.2.1. O planeamento e a concepção das instalações têm como objectivo minimizar o risco de erros, permitir uma limpeza e manutenção efectivas, por forma a evitar a contaminação cruzada e a acumulação de poeira e de sujidade e, de um modo geral, evitar qualquer efeito adverso na qualidade dos produtos.

13.2.2. Devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza, em operações que dêem origem a poeiras — (e.g., durante as amostragens, as pesagens, as misturas, as operações de processamento e o embalamento de pós).

13.2.3. As instalações devem estar situadas num ambiente que, quando considerado em conjunto com as medidas de protecção aos processos de fabrico, apresentam um risco mínimo de contaminação para os materiais ou para os produtos.

13.2.4. As instalações usadas para o fabrico de produtos acabados devem ser concebidas e construídas de modo a facilitar uma boa limpeza.

13.2.5. As instalações devem ser conservadas em bom estado de conservação. Para este efeito deve garantir-se que as operações de reparação e de manutenção não apresentem qualquer risco para a qualidade dos produtos.

13.2.6. As instalações devem ser limpas e, sempre que necessário, desinfectadas, de acordo com procedimentos detalhadamente escritos. Os registos destas operações são arquivados.

13.2.7. O fornecimento elétrico, a iluminação, a temperatura, a humidade e a ventilação devem ser adequadas, de forma a não afectar, directa ou indirectamente, o fabrico e o armazenamento de produtos acabados ou o adequado funcionamento dos equipamentos.

13.2.8. As instalações devem ser concebidas e equipadas de modo a proporcionar a máxima protecção contra a entrada de insectos, pássaros ou de outros animais. Devem existir procedimentos escritos para o controlo de infestações e de roedores.

13.2.9. As instalações devem ser concebidas de forma a garantir um fluxo lógico de materiais e de pessoas.

### 13.3. Áreas de apoio

13.3.1. As salas de descanso e os refeitórios devem estar separadas das áreas de fabrico e de controlo de qualidade.

13.3.2. Os vestiários, salas de guarda-roupas e os sanitários devem ser de fácil acesso e possuir dimensões adequadas ao número de utilizadores. Os sanitários não devem comunicar, directamente, com as áreas de produção ou de armazenamento.

13.3.3. As oficinas devem localizar-se, se possível, fora das áreas de produção. Sempre que peças e ferramentas precisem de ser guardadas na área de produção, devem as mesmas ser guardadas em salas ou armários destinados a esse fim.

13.3.4. Os biotérios devem ser isolados das outras áreas, com entrada separada para os animais e com um sistema de ventilação próprio.

### 13.4. Áreas de armazenamento

13.4.1. Os armazéns devem ter capacidade suficiente para uma arrumação ordenada e uma separação e segregação adequadas aos diversos tipos de materiais e de produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, a granel e acabados, produtos em

quarentena, aprovados para libertação, rejeitados, devolvidos ou recolhidos.

13.4.2. Os armazéns devem ser concebidos ou adaptados para garantir boas condições de armazenamento. São, em especial, limpos, secos, suficientemente iluminados e mantidos dentro de limites aceitáveis de temperatura. Quando forem exigidas condições especiais de armazenamento (e.g. temperatura e humidade), estas devem ser disponibilizadas, controladas, monitorizadas e registadas.

13.4.3. As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e proteger os materiais e os produtos das condições climatéricas. As áreas de recebimento devem ser concebidas e equipadas por forma a permitir, se necessário, a limpeza dos contentores de materiais, antes do armazenamento.

13.4.4. Quando a quarentena é assegurada por armazenamento de materiais e produtos em áreas separadas das restantes, estas áreas devem ser bem identificadas e com acesso restrito ao pessoal autorizado. Qualquer sistema alternativo à quarentena física deve garantir uma segurança equivalente.

13.4.5. Deve haver segregação no armazenamento de material ou de produtos rejeitados, recolhidos ou devolvidos.

13.4.6. Os materiais altamente activos ou radioactivos, os estupefacientes e os psicotrópicos e outros produtos perigosos, bem como os que apresentem risco de abuso, de fogo ou de explosão, devem ser armazenados em áreas sujeitas a medidas de segurança.

13.4.7. O material de embalagem impresso é considerado crucial na correspondência entre o produto acabado e a sua rotulagem, pelo que a amostragem e o armazenamento cuidadoso e seguro deste material deve ser objecto de especial atenção.

13.4.8. A amostragem de matérias-primas faz-se, normalmente, em área separada. Se as colheitas forem feitas na área de armazenamento, devem ser efectuadas de forma a prevenir contaminações e contaminações cruzadas.

### 13.5. Áreas de pesagem

A pesagem de matérias-primas ou a pesagem para estimativas do rendimento da produção devem ser realizadas em áreas separadas e planeadas para esta utilização (e.g. dotadas de equipamento para o controlo de pós). Estas áreas podem situar-se tanto na área de armazenamento, como na área de produção.

### 13.6. Áreas de produção

13.6.1. A produção de certos medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos muito sensíveis (e.g. penicilinas) ou preparações biológicas (e.g. microrganismos vivos) deve ser feita em instalações exclusivamente destinadas para esse fim, por forma a minimizar a ocorrência de riscos sérios para a saúde provocados por contaminação cruzada. A produção de certos produtos altamente activos, tais como antibióticos, hormonas e citotóxicos ou certos produtos não medicinais, não deve ser efectuada nas mesmas instalações. Em casos excepcionais poder-se-ão utilizar as mesmas instalações, em sistema de campanha, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as necessárias validações (incluindo a da limpeza). O fabrico de substâncias tóxicas, tais como pesticidas e herbicidas, não é permitido em fábricas onde se fabriquem medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos.

13.6.2. As instalações devem estar organizadas de modo a permitir que a produção ocorra de uma forma lógica em áreas interligadas, correspondendo à sequência das operações e aos requisitos de limpeza.

13.6.3. 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 produtos ou seus componentes, evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errónea de qualquer etapa de fabricação ou controlo.

13.6.4. Nas áreas onde existam matérias-primas, material de embalagem interno e produtos intermédios ou a granel expostos ao meio ambiente, as superfícies interiores das salas, designadamente tecto, paredes e chão, devem ser lisas e livres de fendas, de juntas abertas ou de locais onde se

possam desprender partículas, permitindo ainda uma limpeza fácil e eficaz e, se necessário, desinfecções.

13.6.5. As tubagens, os cabos elétricos, os interruptores, os pontos de ventilação e outros serviços devem estar embutidos na parede, de forma a não originar reentrâncias difíceis de limpar. Para efeitos de manutenção, devem, sempre que possível, ser acessíveis através de zonas exteriores às áreas de fabrico.

13.6.6. Os esgotos devem ter dimensões adequadas, ser concebidos e equipados de forma a prevenir o retorno dos fluxos. Sempre que possível, as caleiras devem ser evitadas, mas, caso sejam imprescindíveis, devem ser superficiais, para facilitar a limpeza e a desinfecção.

13.6.7. As áreas de produção devem ser eficientemente ventiladas, com sistemas de controlo de ar, incluindo a filtragem do ar para prevenir a contaminação e a contaminação cruzada, assim como o controlo da temperatura e, se necessário, da humidade, adequados aos produtos a manusear, às operações a realizar e ao ambiente exterior. Estas áreas devem ser regularmente monitorizadas quer durante os períodos de produção, quer durante os períodos de ausência de produção, por forma a garantir o cumprimento das especificações que para elas foram estabelecidas.

13.6.8. As instalações para a embalagem de medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos devem ser concebidas e organizadas de modo a evitar misturas ou contaminações cruzadas.

13.6.9. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente nos pontos das linhas de produção onde se realizem controlos visuais.

## 13.7. Áreas de controlo de qualidade

13.7.1. Os laboratórios de controlo de qualidade devem estar separados das áreas de produção. As áreas utilizadas para controlo biológico, microbiológico ou de radioisótopos devem estar separadas umas das outras.

13.7.2. Os laboratórios de controlo de qualidade devem ser concebidos para que se adaptem às operações a que se destinam. Deve existir espaço

suficiente para evitar misturas e contaminações cruzadas, bem como um espaço adequado ao armazenamento de amostras, padrões de referência (com refrigeração, se necessário), solventes, reagentes e de registos.

13.7.3. Os laboratórios de controlo de qualidade devem ser concebidos tendo em atenção a adequabilidade dos materiais de construção, a prevenção de fumos e a ventilação. Os laboratórios e as áreas de produção devem estar dotados de sistemas de fornecimento de ar independentes. Nos laboratórios para controlo biológico, microbiológico ou de radioisótopos são necessários, para além de outras condições especiais, sistemas de controlo de ar independentes.

13.7.4. Pode ser necessária uma sala separada para proteger ou, quando necessário, para isolar os instrumentos de laboratório de interferências elétricas, vibrações, contacto com humidade elevada ou outros factores externos.

## 14. Equipamento

14.1. O equipamento deve ser concebido, construído, adaptado, localizado e mantido de forma a servir adequadamente as operações a realizar. A instalação e a concepção do equipamento devem ter como objectivo minimizar o risco de erros e permitir a manutenção e a limpeza efectivas, com vista a evitar a contaminação cruzada, o depósito de poeiras ou sujidade e, em geral, qualquer efeito adverso para a qualidade dos produtos.

14.2. O equipamento deve ser instalado de forma a minimizar qualquer risco de erro ou de contaminação.

14.3. As tubagens fixas devem ser claramente rotuladas, indicando o respectivo conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

14.4. Todas as tubagens e os seus dispositivos devem ser adequadamente rotulados e é dada especial atenção aos requisitos para o uso de conexões ou adaptadores não permutáveis para gases e líquidos perigosos.

14.5. As balanças e outros equipamentos de medida devem corresponder à gama de precisão requerida, estar disponíveis para as operações de produção e de controlo de qualidade e devem ser calibrados a intervalos de tempo estabelecidos.

14.6. O equipamento de produção deve ser limpo em profundidade a intervalos de tempo estabelecidos.

14.7. Os equipamentos e os instrumentos de laboratório devem ser adequados aos ensaios analíticos a realizar.

14.8. Os processos de lavagem, limpeza e de secagem do equipamento devem ser escolhidos e utilizados de forma a não constituir fonte de contaminações.

14.9. O equipamento de produção não deve ser causa de qualquer risco para os produtos. As partes do equipamento que contactam com o produto não devem ser reactivas, nem libertar ou absorver substâncias, cuja quantidade possa afectar a qualidade dos produtos.

14.10. O equipamento defeituoso deve ser retirado das áreas de produção e de controlo de qualidade. Se tal não for possível, deve ser claramente rotulado como defeituoso, para prevenir o respectivo uso.

14.11. Na produção deve utilizar-se, sempre que adequado, equipamento que funcione em circuito fechado. Se o equipamento funcionar em circuito aberto ou quando o equipamento é aberto, devem ser tomadas as precauções necessárias à minimização de contaminações.

14.12. O equipamento utilizado na produção de mais do que um produto deve ser limpo entre a produção de produtos diferentes para prevenir a contaminação cruzada, de acordo com procedimentos de limpeza validados.

14.13. Os manuais do equipamento crítico e dos respectivos sistemas de suporte devem ser mantidos actualizados.

## 15. Materiais

### 15.1. Princípio

O principal objectivo de uma fábrica de produtos farmacêuticos é produzir produtos acabados para serem usados por doentes, a partir da combinação de materiais (matérias-primas, material de embalagem, gases, solventes, reagentes, rótulos e processos de apoio).

### 15.2. Generalidades

15.2.1. Os materiais usados em operações de limpeza, de lubrificação de equipamentos e de controlo de infestações, designadamente, não entram em contacto directo com os produtos. Quando possível, esses materiais devem atingir o nível técnico adequado (e.g. grau alimentício) para minimizar riscos para a saúde.

15.2.2. Todos os materiais e produtos acabados entrados devem ser colocados em quarentena imediatamente após seu recebimento ou processamento e assim devem permanecer até à respectiva aprovação para uso ou venda por grosso.

15.2.3. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados em condições apropriadas, estabelecidas pelo fabricante e por sistemas organizados que permitam a segregação de cada lote e a rotação das existências, de acordo com a regra «primeiro expirado, primeiro saído».

15.2.4. A água usada no fabrico de medicamentos e ingredientes farmacêuticos activos deve ser adequada à respectiva utilização.

### 15.3. Matérias-primas

15.3.1. A aquisição de matérias-primas é uma operação importante e deve ser efectuada por pessoal com um conhecimento adequado e minucioso dos produtos e dos fornecedores.

15.3.2. As matérias-primas só devem ser adquiridas de fornecedores aprovados e, quando possível, a aquisição deve fazer-se directamente ao fabricante. É, igualmente, recomendável que as especificações definidas pelo fabricante para as matérias-primas sejam discutidas com os fornecedores. Todos os aspectos críticos da produção e do controlo das matérias-primas, incluindo os requisitos aplicados ao manuseamento, à rotulagem e à embalagem, bem como reclamações e os procedimentos de rejeição, sejam acordados entre o fabricante e o fornecedor.

15.3.3. Para cada entrega, os contentores devem ser validados, pelo menos, quanto à sua integridade, selagem e quanto à correspondência entre o descrito na nota de encomenda, na guia de remessa e nos rótulos do fornecedor.

15.3.4. Todo o material recebido deve ser verificado para garantir que a remessa corresponde à nota de encomenda. Caso necessário, os contentores recebidos devem ser limpos e rotulados com a informação adequada. Caso sejam colocados rótulos nos contentores, estes não devem cobrir a informação original.

15.3.5. Quaisquer danos nos contentores ou outro problema observado, que possa afectar a qualidade do material neles contido, deve ser registado e reportado ao departamento de controlo de qualidade e investigado.

15.3.6. Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser individualmente amostrado, analisado e libertado.

15.3.7. As matérias-primas em armazém devem estar adequadamente rotuladas. Os rótulos devem conter, no mínimo, a seguinte informação:

- 1) Nome do produto e, caso aplicável, o código de referência interno;
- 2) Número de lote atribuído pelo fornecedor e, caso exista, o número de controlo ou de lote atribuído pelo fabricante aquando do seu recebimento, documentado de forma a garantir a rastreabilidade;
- 3) Situação de qualidade em que a matéria-prima se encontra (e.g. em quarentena, em ensaios analíticos, aprovado, rejeitado, devolvido, recolhido);
- 4) Prazo de validade ou, caso necessário, a data de reanálise.

15.3.8. Quando forem utilizados sistemas de armazenamento completamente computorizados e validados, não é necessário que toda a informação referida no número anterior, figure no rótulo.

15.3.9. Devem existir procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identificação do conteúdo de cada contentor de matéria-prima. Os contentores em que tenham sido colhidas amostras devem estar identificados.

15.3.10. Só devem ser utilizadas as matérias-primas aprovadas pelo departamento de controlo de qualidade e que estejam dentro do respectivo tempo de vida útil.

15.3.11. As matérias-primas só podem ser dispensadas por pessoas designadas para esse fim e de acordo com procedimentos escritos, para garantir que os materiais correctos foram pesados ou medidos com exactidão e colocados em contentores limpos e devidamente rotulados.

15.3.12. Cada material dispensado e o seu peso ou volume devem ser verificados por um segundo operador, e esta validação deve ficar registada.

15.3.13. Os materiais dispensados para a produção de um dado lote de produto final devem ser guardados conjuntamente e nos respectivos rótulos deve constar o lote a que se destinam.

#### 15.4. Materiais de embalagem.

15.4.1. A aquisição, o manuseamento e o controlo das embalagens internas e do material de embalagem impresso devem ser sujeitos às mesmas precauções que as matérias-primas.

15.4.2. Deve haver particular atenção ao material de embalagem impresso. Este deve ser armazenado em condições de segurança, de forma a excluir a possibilidade de acesso a pessoas não autorizadas. Deve usar-se, sempre que possível, rótulos em rolo. Os rótulos cortados e outras peças individualizadas de material de embalagem impresso devem ser armazenados e transportados em contentores separados e fechados, por forma a evitar trocas entre eles. O material de embalagem só deve ser libertado para uso por pessoal autorizado, seguindo, para o efeito, procedimentos aprovados e devidamente documentados.

15.4.3. A cada remessa ou lote de material de embalagem impresso ou de embalagens primárias deve ser dado um número de referência específico ou uma marca de identificação.

15.4.4. As embalagens primárias e o material de embalagem impresso desactualizado ou obsoleto devem ser destruídos e a sua destruição registada.

15.4.5. Todos os produtos e materiais de embalagem, antes de serem enviados para uso no departamento de embalamento, devem ser

verificados quanto à quantidade, identificação e conformidade com as instruções de embalagem.

## 15.5. Produtos intermédios e a granel

15.5.1. Os produtos intermédios e a granel devem ser armazenados em condições adequadas.

15.5.2. Os produtos intermédios e a granel adquiridos, devem ser manuseados no recebimento, como se fossem matérias-primas.

## 15.6. Produtos acabados

15.6.1. Os produtos acabados ficam em quarentena até à sua libertação final, após o que são armazenados, nas condições estabelecidas pelo fabricante, como existências comercializáveis.

15.6.2. A avaliação de produtos acabados e da documentação necessária à respectiva aprovação e libertação consta do n.º 18 «Controlo de Qualidade».

## 15.7. Materiais rejeitados, recuperados, reprocessados e retrabalhados

15.7.1. Os materiais e os produtos rejeitados devem ser claramente marcados como tal e armazenados em áreas restritas. Estes materiais e produtos devem ser devolvidos ao fornecedor ou, se apropriado, imediatamente reprocessados ou destruídos. No entanto, qualquer acção tomada deve ser aprovada por director técnico e registada.

15.7.2. O retrabalho ou a recuperação de produtos rejeitados tem carácter excepcional. Só é permitido se a qualidade do produto final não for afectada, se todas as especificações estabelecidas forem cumpridas e se o refazer ou a recuperação forem efectuados de acordo com um procedimento definido e autorizado, após avaliação dos riscos envolvidos. Todos os passos da recuperação ou do retrabalho devem ser registados e arquivados. A cada lote retrabalhado é atribuído um novo número de lote.

15.7.3. A introdução de todo ou de parte de um lote que compra com a qualidade requerida, numa determinada fase do fabrico de outro lote do mesmo produto, exige autorização prévia. Esta recuperação deve ser realizada de acordo com um procedimento definido, depois de avaliados

os riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito no tempo de vida útil. A recuperação deve ser registada.

15.7.4. A necessidade de testes analíticos suplementares a qualquer produto acabado que tenha sido reprocessado, retrabalhado ou dentro do qual tenha sido incorporado um produto recuperado, deve ser considerada pelo departamento de controlo de qualidade.

## 15.8. Produtos recolhidos

Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados numa área separada e segura, até que seja tomada uma decisão sobre o respectivo destino.

## 15.9. Produtos devolvidos

Os produtos devolvidos pelo mercado devem ser destruídos, a menos que não haja dúvidas quanto à sua qualidade. Neste último caso, podem considerar-se em condições para serem revendidos ou sujeitos a nova rotulagem ou a qualquer outra acção alternativa, depois de avaliados pelo departamento de controlo de qualidade, de acordo com procedimentos escritos. A natureza do produto, as condições especiais de armazenamento, as condições em que se encontram, a história do produto e o tempo decorrido entre a distribuição e a devolução, constituem factores de ponderação na respectiva avaliação. Se houver qualquer dúvida sobre a qualidade do produto, este não deve ser redistribuído ou reutilizado. Qualquer acção realizada deve ser, adequadamente, registada.

## 15.10. Reagentes e meios de cultura

15.10.1. O recebimento e a preparação de reagentes e de meios de cultura devem ser registados.

15.10.2. A preparação de reagentes no laboratório deve fazer-se de acordo com procedimentos escritos. Os reagentes são adequadamente rotulados. O rótulo deve indicar a concentração, o factor de padronização, o tempo de vida útil, a data da próxima aferição e as condições de armazenamento. O rótulo deve ser assinado e datado pelo respectivo preparador.

15.10.3. A adequabilidade dos meios de cultura deve ser analisada através de ensaios de controlo positivo e negativo, sempre que utilizados e preparados. O tamanho do «inoculum» utilizado no ensaio de controlo positivo deve ser apropriado à sensibilidade requerida.

## 15.11. Padrões de referência

15.11.1. Os padrões de referência oficialmente reconhecidos, quando existam, devem ser preferencialmente usados.

15.11.2. Os padrões de referência reconhecidos oficialmente devem ser usados apenas para os efeitos descritos na farmacopeia apropriada.

15.11.3. Os padrões de referência preparados pelo fabricante devem ser analisados, aprovados e acondicionados em condições apropriadas do mesmo modo que os padrões de referência oficialmente reconhecidos, e devem ser guardados em área segura, sob a responsabilidade de uma pessoa para tal designada.

15.11.4. Os padrões secundários ou de trabalho podem ser estabelecidos mediante aplicação de testes apropriados e verificações regulares destinadas a garantir a respectiva padronização.

15.11.5. Os padrões de referência são rotulados, pelo menos, com a seguinte informação:

- 1) Nome do material;
- 2) Número de lote ou de controlo;
- 3) Data de preparação;
- 4) Tempo de vida útil;
- 5) Potência;
- 6) Condições de acondicionamento.

15.11.6. Os padrões de referência do fabricante, quando são preparados e depois em intervalos regulares, devem ser padronizados de acordo com um padrão de referência oficial, caso disponível.

15.11.7. Todos os padrões de referência devem ser acondicionados e usados de modo a não afectar a respectiva qualidade.

## 15.12. Materiais residuais

15.12.1. Devem ser definidos procedimentos para que os materiais residuais que esperam destruição sejam armazenados de forma adequada e em segurança. As substâncias tóxicas e os materiais inflamáveis devem ser armazenados em armários fechados independentes e devidamente concebidos.

15.12.2. Não é permitida a acumulação de materiais residuais. Devem ser recolhidos em receptáculos adequados e eliminados em segurança e condições de salubridade, em intervalos de tempo frequentes e regulares.

## 15.13. Materiais diversos

Não é permitida a contaminação do equipamento, matérias-primas, materiais de embalagem, materiais em processamento ou de produtos intermédios, a granel e acabados por rodenticidas, insecticidas, agentes fumígenos e desinfectantes.

# 16. Documentação

## 16.1. Princípio

Uma adequada documentação constitui parte essencial de um sistema de garantia de qualidade cobrindo, por isso, todos os aspectos das GMP. Tem como objectivos definir padrões de qualidade e métodos de fabrico e de controlo de qualidade para todos os materiais e garantir que todo o pessoal afecto ao fabrico saiba o que e quando fazer, que os directores técnicos disponham de toda a informação necessária para decidir se o lote de um produto é ou não aprovado para libertação e comercialização, a existência de provas documentadas, de rastreabilidade e de registos que permitam a investigação no decorrer de auditorias. Da mesma forma, assegura a disponibilidade dos dados necessários às validações e análises estatísticas e de revisão. Depende do fabricante a estrutura e a utilização dada aos documentos. Normalmente, os documentos a seguir descritos encontram-se separados uns dos outros, no entanto, e em alguns casos, todos ou parte deles podem estar juntos.

## 16.2. Generalidades

16.2.1. Os documentos devem ser concebidos, preparados, revistos e distribuídos com restrição. Devem estar em conformidade com a licença de fabrico e as exigências do registo, e das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas.

16.2.2. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pelas pessoas que, para tanto, sejam responsáveis. Nenhum documento deve ser alterado sem autorização.

16.2.3. O conteúdo dos documentos não deve conter ambiguidades: o título, a natureza e os objectivos devem estar claramente escritos. Devem estar descritos de forma ordenada e fácil de verificar. Os documentos fotocopiados devem ser claros e legíveis. A reprodução de documentos de trabalho, a partir dos originais, é feita mediante sistemas que não permitam erros.

16.2.4. Os documentos devem ser regularmente revistos e actualizados. Quando um documento é revisto, deve existir um sistema que previna o uso inadvertido do documento anulado. Os documentos anulados devem ser retidos em arquivo por um determinado período de tempo.

16.2.5. Os documentos que necessitem da introdução de dados, devem ter espaço suficiente para a sua introdução. Se forem manuscritos, devem ser preenchidos de forma clara, legível e indelével.

16.2.6. Qualquer alteração efectuada a um documento deve ser assinada e datada. A alteração deve permitir a leitura da informação original. Sendo apropriado, a razão que levou à alteração deve ser registada.

16.2.7. Os registos são efectuados ou completados no momento em que a respectiva acção ocorre, por forma a que todas as actividades importantes relacionadas com o fabrico sejam rastreáveis. Os registos são mantidos em arquivo, pelo menos, três anos, ou até um ano após o termo do prazo de validade no caso dos materiais ou do produto acabado tem prazo de validade superior a três anos.

16.2.8. Os dados, (e o arquivo de registos) podem ser registados através de sistemas eletrónicos de processamento de dados, sistemas fotográficos

ou outros sistemas fiáveis. As fórmulas de fabrico e os procedimentos operacionais-padrão do sistema que está a ser usado devem estar disponíveis e a precisão dos respectivos registo deve ser verificada. Se forem utilizados métodos eletrónicos de processamento de dados, a inserção ou a modificação de dados em computador só pode ser efectuada por pessoas autorizadas, e deve existir um registo destas alterações e anulações. Senhas e outros métodos devem ser usados para impedir o acesso ao sistema de dados por outras pessoas. Os dados críticos inseridos devem ser verificados independentemente por uma segunda pessoa. Os registo de lote guardados em arquivo eletrónico devem ter uma cópia de segurança (back-up) em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outro meio para garantir a segurança dos mesmos. Durante a vigência dos registo, os arquivos assim guardados devem estar facilmente disponíveis.

### 16.3. Rótulos

16.3.1. Os rótulos aplicados a contentores, equipamento e áreas devem ser claros, sem ambiguidades e num formato aprovado pela fábrica. Para além do texto, os rótulos podem ter cores diferentes, indicando, cada uma delas, uma situação específica (e.g. quarentena, aprovado, rejeitado ou limpo).

16.3.2. Os produtos acabados devem ser identificados por rótulos nos termos da lei, com, pelo menos, a seguinte informação:

- 1) Nome do produto;
- 2) Lista dos ingredientes activos (Denominação Comum Internacional (DCI), se houver), a respectiva quantidade e a dimensão da embalagem (e.g. número de unidades doseadas, peso ou volume);
- 3) Número de lote atribuído pelo fabricante;
- 4) Data de validade descodificada;
- 5) Condições de armazenamento e precauções especiais que possam ser necessárias ao manuseamento;

6) Modo de administração e advertências e precauções de utilização, que possam ser necessárias;

7) Nome e endereço do fabricante ou do titular do registo.

16.3.3. Os rótulos ou os documentos que acompanham os padrões de referência devem indicar a respectiva potência ou concentração, as datas de fabrico e de validade, a data da primeira abertura, as condições de armazenamento e o número de controlo, caso adequado.

#### 16.4. Especificações e métodos analíticos

16.4.1. Os métodos analíticos descritos em documentos devem ser validados, tendo em consideração as instalações e equipamentos disponíveis, antes de serem adoptados na rotina analítica.

16.4.2. Devem existir especificações adequadamente aprovadas e datadas, incluindo os ensaios de identificação, quantitativos, de pureza e de qualidade, para as matérias-primas, o material de embalagem, os produtos acabados e, quando adequado, para os produtos intermédios e a granel. A água, os solventes e os reagentes (e.g. ácidos e bases) usados na produção devem também ser objecto de especificações.

16.4.3. Cada especificação deve ser aprovada, assinada, datada e arquivada pelos departamentos de controlo de qualidade ou de garantia de qualidade. As especificações para as matérias-primas, produtos intermédios, a granel e acabados, e material de embalagem, são referidas nos números 16.5. a 16.7.

16.4.4. Podem ser necessárias revisões das especificações para as adequar a novas edições da farmacopeia ou outros padrões oficialmente reconhecidos.

16.4.5. No laboratório de controlo de qualidade devem estar disponíveis farmacopeias, padrões de referência, referências para espectrometria e outros materiais de referência.

#### 16.5. Especificações para matérias-primas e material de embalagem

16.5.1. As especificações para as matérias-primas, o material de embalagem impresso, e as embalagens internas, devem conter a respectiva descrição, incluindo:

- 1) O nome atribuído (o DCI, caso exista) e o código interno de referência;
- 2) Referência à monografia de uma farmacopeia, caso exista;
- 3) Requisitos qualitativos e quantitativos e os respectivos limites de tolerância; De acordo com as necessidades do fabricante, podem ser acrescentados outros dados às especificações, designadamente:
  - 1) Nome do fornecedor e do fabricante;
  - 2) Um exemplar do material de embalagem impresso;
  - 3) Instruções para amostragem e método analítico ou referência aos respectivos procedimentos;
  - 4) Condições de armazenamento e precauções;
  - 5) Período máximo de conservação antes da reanálise.

16.5.2. O material de embalagem deve cumprir com as respectivas especificações e deve ser compatível com o medicamento ou ingrediente farmacêutico activo que contém. O material de embalagem é examinado por forma a examinar se atende às especificações, se apresenta defeitos e se as marcas de identificação estão correctas.

16.5.3. Os documentos que descrevam métodos analíticos devem indicar a frequência com que o reensaio de cada matéria-prima deve ser realizado, de acordo com o determinado pelo respectivo período de estabilidade.

## 16.6. Especificações para produtos intermédios e a granel

Devem existir especificações para os produtos intermédios e a granel. As especificações para os produtos intermédios e a granel são aplicáveis, com as devidas adaptações, as especificações estabelecidas para as matérias-primas ou para os produtos acabados.

## 16.7. Especificações para produtos acabados

As especificações para os produtos acabados devem incluir:

- 1) O nome atribuído ao produto e o código de referência, quando aplicável;
- 2) Os nomes atribuídos aos ingredientes activos (com a DCI, caso exista);
- 3) A fórmula ou seu código de referência;
- 4) Descrição detalhada da forma farmacêutica e da embalagem;
- 5) Instruções para amostragem e métodos analíticos ou referência aos respectivos procedimentos;
- 6) Requisitos qualitativos e quantitativos e os respectivos limites de tolerância;
- 7) Condições de armazenamento, e precauções, caso aplicável;
- 8) Tempo de vida útil.

## 16.8. Fórmula de fabrico

16.8.1. Para cada produto e para cada dimensão de lote a fabricar deve existir uma fórmula de fabrico formalmente autorizada.

16.8.2. A fórmula de fabrico deve incluir:

- 1) Nome do produto com um código de referência relacionado com as respectivas especificações;
- 2) Descrição da forma farmacêutica, potência e dimensão do lote;
- 3) Lista de todas as matérias-primas a utilizar (com a DCI, caso exista), indicando para cada uma, o nome designado, a quantidade e o código (deve ser mencionada qualquer substância que, eventualmente, possa desaparecer durante o processamento);

- 4) Indicação do rendimento final previsto com limites de tolerância, bem como os rendimentos intermédios considerados relevantes;
- 5) Indicação do local de processamento e do principal equipamento a utilizar;
- 6) Métodos, ou referência a esses métodos, a utilizar na preparação do equipamento crítico e que com ele opere, como, por exemplo, a lavagem (em especial, se o equipamento foi anteriormente usado num produto diferente), a montagem, a calibração, a esterilização e a utilização;
- 7) Instruções detalhadas sobre cada passo dos processos de fabrico (e.g. verificação dos materiais, tratamentos prévios, sequência na adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas);
- 8) Instruções para o controlo em processo de fabrico e respectivos limites de tolerância;
- 9) Requisitos para armazenamento dos produtos, quando necessário, incluindo as embalagens, os rótulos e quaisquer condições especiais de armazenamento;
- 10) Precauções especiais a serem observadas.

#### 16.9. Instruções de embalagem

Por cada produto, tipo e tamanho de embalagem deve haver instruções de embalagem formalmente autorizadas. Normalmente, as instruções devem incluir ou fazer referência a:

- 1) Nome do produto;
- 2) Descrição da forma farmacêutica, da dosagem ou potência e, se aplicável, do método de aplicação;
- 3) Dimensão da embalagem, expressa em termos de número, de peso ou de volume do produto na sua embalagem final;
- 4) Lista completa de todos os materiais de embalagem necessários para processar um lote de dimensão-padrão, incluindo, quantidades,

tamanhos, tipos e o código ou número de referência relativo às especificações de cada material de embalagem;

- 5) Quando apropriado, amostras ou cópias do material de embalagem impresso, com a indicação do local onde o número de lote e o prazo de validade foram marcados;
- 6) Precauções especiais a observar, incluindo uma verificação cuidada da área de embalamento e do equipamento, antes e depois das operações de embalamento, por forma a certificar a inexistência de quaisquer materiais;
- 7) Descrição das operações de embalagem, incluindo, as operações auxiliares significativas, e do equipamento a utilizar;
- 8) Pormenores do controlo em processo, com instruções para a amostragem e os limites de tolerância.

#### 16.10. Registo de fabrico do lote

16.10.1. Para cada lote fabricado deve ser arquivado um registo de fabrico do lote. Este registo deve basear-se na fórmula de fabrico. O método de preparação do registo de fabrico do lote é previamente definido por forma a evitar erros — é recomendável o uso de cópias ou de programas de computador validados e devem ser evitadas as transcrições a partir dos documentos aprovados.

16.10.2. Antes de começar o processamento do lote, o equipamento e a área de trabalho a utilizar devem ser verificados para se comprovar que estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não necessários ao processamento a iniciar e se o equipamento está limpo e adequado para ser usado. Esta verificação é registada.

16.10.3. Devem ser feitos registos durante o processamento de um lote e no momento da execução das operações. Após a sua conclusão, o registo de fabrico do lote deve ser datado e assinado pelo responsável pelas operações de processamento, que deve incluir o seguinte:

- 1) Nome do produto;
- 2) Número do lote que está a ser fabricado;

- 3) Datas e tempos de início, fases intermédias significativas e fim da produção;
- 4) Nome do responsável por cada fase da produção;
- 5) Iniciais dos operadores que intervêm nas fases significativas da produção e, quando adequado, de quem verifica cada uma dessas operações (e.g. a pesagem);
- 6) Número de lote e/ou número de controlo analítico e a quantidade de cada matéria-prima que foi pesada (incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer produto recuperado ou reprocessado, que tenha sido adicionado ao lote);
- 7) Qualquer operação de processamento relevante ou acontecimento e principal equipamento utilizado;
- 8) O controlo realizado em processo de fabrico, as iniciais das pessoas que os realizaram e os resultados obtidos;
- 9) Quantidade de produto obtida nas diferentes e relevantes fases de fabrico (rendimento), com a anotação de comentários ou de explicações relativos a desvios significativos ao rendimento esperado;
- 10) Anotações e justificação detalhada sobre a ocorrência de problemas especiais e de qualquer desvio à fórmula de fabrico, incluindo os que foram autorizados com assinatura.

#### 16.11. Registo de embalagem do lote

16.11.1. Por cada lote ou parte de lote processado deve haver um registo de lote de embalagem. Este registo deve basear-se nas instruções de embalagem aprovadas e o seu método de preparação deve ser previamente definido para evitar erros — recomenda-se o uso de cópias de documentos aprovados ou de programas de computador validados. A transcrição a partir de documentos aprovados deve ser evitada.

16.11.2. Antes do início de qualquer operação de embalagem, a área e o equipamento a utilizar devem ser verificados de modo a comprovar que não existem produtos anteriormente embalados, documentos ou materiais não necessários às operações de embalagem e se o equipamento está

limpo e em condições para ser utilizado. Estas verificações devem ser registadas.

16.11.3. A informação abaixo discriminada deve ser registada no momento em que cada acção é executada, devendo ser datado e a pessoa responsável deve ser neles claramente identificada pela assinatura ou pela senha eletrónica:

- 1) Nome do produto, número do lote e quantidade do produto a granel que vai ser embalado, bem como o número de lote e a quantidade de produto acabado que se prevê obter, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;
- 2) Data(s) e tempo(s) das operações de embalagem;
- 3) Nome da pessoa responsável pela execução das operações de embalagem;
- 4) Iniciais dos operadores que actuam nas fases significativas da embalagem;
- 5) Validações efectuadas para confirmar a identificação e a conformidade com as instruções de embalagem, incluindo os resultados dos controlos realizados durante o processo;
- 6) Detalhes das operações de embalagem executadas, incluindo referências às linhas de embalagem e ao equipamento usados e instruções para guardar o produto não embalado ou o registo do respectivo retorno à área de armazenamento;
- 7) Sempre que possível, as amostras dos materiais de embalagem impressos usados, incluindo os materiais aprovados e retirados para as validações regulares durante o processo de embalagem, com número de lote, prazo de validade ou qualquer outro conteúdo impresso adicional;
- 8) Anotações e justificação detalhada sobre a ocorrência de problemas especiais e de qualquer desvio às instruções de embalagem, incluindo os que foram autorizados com assinatura;

9) As quantidades e o número de referência ou de identificação de todos os materiais de embalagem impressos e produtos a granel distribuídos, usados, destruídos ou devolvidos à área de armazenamento, e as quantidades de produto acabado obtido, para que se possa fazer uma adequada reconciliação.

#### 16.12. Procedimentos escritos e registos

16.12.1. Devem existir procedimentos escritos e registos das acções realizadas e, caso seja adequado, as conclusões obtidas, para:

- 1) Montagem, preparação e validação do equipamento;
- 2) Instrumentos analíticos e calibração;
- 3) Manutenção, limpeza e desinfecção;
- 4) Assuntos relacionados com o pessoal, incluindo a qualificação, a formação, o vestuário e a higiene;
- 5) Monitorização ambiental;
- 6) Controlo de infestações;
- 7) Reclamações;
- 8) Recolhas;
- 9) Devoluções.

16.12.2. Devem existir procedimentos escritos e registos para o recebimento de cada fornecimento de matéria-prima, de embalagens internas e de material de embalagem impresso.

16.12.3. Os registos de recebimento devem incluir:

- 1) Nome do material indicado na guia de remessa e nos contentores;
- 2) Nome e/ou código do material usados internamente, se diferente do referido na alínea anterior;
- 3) Data de recebimento;

- 4) Nome do fornecedor e, se possível, do fabricante;
- 5) Número de lote ou número de referência dado pelo fabricante;
- 6) Quantidade total de material e número de contentores recebidos;
- 7) Número de lote atribuído após recebimento;
- 8) Qualquer comentário relevante (e.g. o estado dos contentores).

16.12.4. Devem haver procedimentos escritos para os rótulos utilizados internamente, para a quarentena e para o armazenamento de matérias-primas, de materiais de embalagem e de outros materiais.

16.12.5. Deve haver procedimentos escritos junto de cada instrumento e equipamento (e.g. para a respectiva utilização, calibração, limpeza e manutenção).

16.12.6. Deve haver procedimentos escritos para a amostragem, que identificam as pessoas autorizadas a recolher amostras.

16.12.7. Os procedimentos escritos para a amostragem devem incluir:

- 1) Método e plano de amostragem;
- 2) Equipamento a utilizar;
- 3) Qualquer precaução a observar para evitar a contaminação do material ou a deterioração na sua qualidade;
- 4) Quantidade(s) de amostra(s) a colher;
- 5) Instruções para eventuais subdivisões da amostra;
- 6) Tipo de contentores a utilizar, indicação sobre se se destinam a amostras assépticas ou normais e a respectiva rotulagem;
- 7) Qualquer precaução especial a observar, especialmente na amostragem de material estéril ou nocivo.

16.12.8. Deve haver um procedimento escrito que contém a descrição detalhada do sistema de numeração dos lotes, com o objectivo de

assegurar que cada lote de produto intermédio, a granel ou de produto acabado é identificado com um número de lote específico.

16.12.9. O procedimento escrito para a numeração de lotes, aplicado às fases de processamento e de embalagem de um lote, deve garantir que os números apresentados estão relacionados entre si.

16.12.10. O procedimento escrito para a numeração de lotes deve assegurar que os números de lote não se repetem. Este procedimento é também aplicável ao reprocessamento.

16.12.11. A colocação do número de lote deve ser imediatamente registada, nomeadamente, num livro de regtos. Este registo deve incluir, pelo menos, a data da colocação, a identificação do produto e o tamanho do lote.

16.12.12. Deve haver procedimentos escritos para a análise de materiais e de produtos nas suas diferentes fases de fabrico, descrevendo os métodos analíticos e o equipamento a utilizar. Os ensaios analíticos realizados devem ser registados.

16.12.13. O registo dos ensaios analíticos deve incluir, no mínimo, a seguinte informação:

- 1) Nome do material ou do produto e, caso seja aplicável, a forma farmacêutica;
- 2) Número de lote e, caso seja apropriado, a identificação do fabricante e/ou do fornecedor;
- 3) Referência às especificações relevantes e aos métodos de análise;
- 4) Resultados das análises, incluindo observações e cálculos, e referência a quaisquer especificações — limites de tolerância;
- 5) Data(s) e número(s) de referência das análises;
- 6) Iniciais das pessoas que executaram os testes analíticos;
- 7) A data e as iniciais das pessoas que verificaram as análises e os cálculos;

8) Declaração de aprovação ou rejeição (ou qualquer outra decisão sobre o estado de qualidade), datada e assinada pela pessoa a quem esta responsabilidade foi atribuída.

16.12.14. Deve haver procedimentos escritos para a aprovação e rejeição de materiais e de produtos, especialmente para a aprovação de produtos acabados para venda por parte do director técnico.

16.12.15. Os registos de distribuição de cada lote de produto devem ser mantidos em arquivo para, designadamente, facilitar a eventual recolha de um lote.

16.12.16. Devem ser mantidos registos relacionados com o equipamento essencial e crítico onde constem validações, calibrações, manutenção, limpeza ou reparações, incluindo as datas e a assinatura de quem realizou estas operações.

16.12.17. Deve haver um registo cronológico da utilização do equipamento essencial e crítico e das áreas onde os produtos foram processados.

16.12.18. Deve haver procedimentos escritos indicando o responsável pela limpeza e desinfecção, descrevendo em pormenor o plano das limpezas, os métodos, os equipamentos e os materiais de limpeza a utilizar e as áreas e equipamentos a ser limpos. Os procedimentos escritos devem ser estritamente implementados.

## 17. Produção

### 17.1. Princípio

As operações de produção devem seguir procedimentos claramente definidos e em conformidade com a licença de fabrico e as exigências do registo, das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas, com o objectivo de obter produtos com a qualidade exigida.

### 17.2. Generalidades

17.2.1. Toda a movimentação de materiais e de produtos, designadamente, o recebimento, limpeza, a quarentena, a amostragem, o armazenamento, a rotulagem, o fornecimento, o processamento, a

embalagem e a venda por grosso, deve ser feita de acordo com procedimentos ou instruções escritas e, quando necessário, confirmados com registos.

17.2.2. Sempre que possível, deve evitar-se qualquer desvio às instruções e aos procedimentos estabelecidos. Quando um desvio ocorre, este deve ser tratado de acordo com um procedimento aprovado. Os desvios devem ser autorizados por escrito, por pessoa competente, com o envolvimento do departamento de controlo de qualidade, quando necessário.

17.2.3. Sempre que necessário, devem ser efectuadas verificações aos rendimentos e à reconciliação das quantidades por forma a garantir a inexistência de discrepâncias para além dos limites de tolerância.

17.2.4. As operações de fabrico de produtos diferentes não devem ser realizadas simultânea ou consecutivamente na mesma sala ou área, salvo se não existirem quaisquer riscos de mistura ou de contaminação cruzada.

17.2.5. Durante o processamento, todos os materiais, os contentores de produtos a granel, o equipamento principal, as salas e as linhas de embalagem para o efeito utilizadas, devem ser identificados com rótulos ou outro sistema adequado, contendo indicação do produto ou do material que está a ser processado, a dosagem, quando aplicável, e o número de lote, e, se for também necessário, a fase de produção que está a decorrer. Em alguns casos, pode ser, igualmente, útil registar o nome do último produto que foi processado.

17.2.6. O acesso à área de produção deve ser restringido ao pessoal autorizado.

17.2.7. A produção de produtos não medicamentosos deve ser evitada, nas áreas ou com equipamento destinados à produção de medicamentos ou de ingredientes farmacêuticos activos.

17.2.8. A maior parte do controlo em processo de fabrico deve ser efectuado na área de produção, mas não deve provocar qualquer efeito negativo na qualidade do produto ou em outro produto presente na área (e.g. contaminação cruzada ou misturas).

17.3. Prevenção da contaminação, cruzada e bacteriana, na produção

17.3.1. Quando se utilizam materiais ou produtos secos na produção, devem adoptar-se precauções especiais para prevenir a formação e a disseminação de poeiras. Devem, igualmente, ser adoptadas medidas para um adequado controlo do ar (e.g. um sistema de fornecimento e de extração de ar que assegure a respectiva qualidade).

17.3.2. Deve ser evitada a contaminação de uma matéria-prima ou de um produto por outro material ou produto. Os riscos de contaminação cruzada accidental podem surgir da libertação incontrolada de pós, gases, partículas, vapores, aerossóis ou de organismos oriundos de materiais e de produtos em processamento, de resíduos presentes no equipamento, da penetração de insectos, da pele e dos fatos dos operadores. A importância deste risco depende do tipo de contaminante e de produto contaminado. Entre os contaminantes mais perigosos figuram os materiais altamente sensibilizantes, as preparações biológicas (e.g. microrganismos vivos), algumas hormonas, substâncias citotóxicas e outros materiais muito activos. Entre os produtos que, quando contaminados, apresentam maior risco, contam-se os produtos injectáveis, os aplicados em feridas abertas e os utilizados em doses maciças ou em tratamentos prolongados.

17.3.3. A contaminação cruzada deve ser evitada com medidas técnicas ou organizacionais adequadas, nomeadamente:

- 1) Utilização de áreas independentes e reservadas à produção de certo tipo de produtos, como penicilinas, vacinas atenuadas, preparações com bactérias vivas e outros produtos biológicos;
- 2) Produção em sistema de campanha (separação no tempo), seguida de uma limpeza adequada, de acordo com um procedimento de limpeza validado;
- 3) Instalação de antecâmaras, de diferenciais de pressão e de sistemas de fornecimento e de extração de ar adequados;
- 4) Minimização dos riscos de contaminação causados pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou insuficientemente tratado;
- 5) O pessoal envolvido deve utilizar fatos de protecção, aquando os produtos ou os materiais são manuseados;

- 6) Utilização de procedimentos de limpeza e de desinfecção de eficácia conhecida;
- 7) Utilização de sistemas de produção em circuito fechado;
- 8) Realização de ensaios analíticos a resíduos;
- 9) Utilização de rótulos indicativos do estado de limpeza dos equipamentos.

17.3.4. As medidas tomadas para prevenir a contaminação cruzada e a respectiva eficácia devem ser periodicamente verificadas, de acordo com procedimentos escritos.

17.3.5. As áreas onde são produzidos produtos vulneráveis à contaminação são periodicamente sujeitas a monitorização ambiental (e.g. monitorização de microrganismos e partículas).

#### 17.4. Operações de produção

17.4.1. Antes do início de qualquer operação de processamento, devem ser tomadas providências de modo a assegurar que tanto a área de trabalho como o equipamento estão limpos e isentos de matérias-primas, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou de documentos que não digam respeito à operação que vai ser processada.

17.4.2. O controlo em processo de fabrico e os ensaios necessários para o controlo do ambiente devem ser realizados e registados.

17.4.3. Devem ser instituídos processos indicadores de falhas do equipamento ou das instalações de apoio (e.g. água, gás). O equipamento defeituoso deve ser retirado de uso até à sua reparação. Depois de usado, o equipamento de produção deve ser rapidamente limpo, de acordo com procedimentos escritos detalhados e mantido numa área limpa, seca e separada das restantes áreas ou outro procedimento deve ser implementado para prevenir as contaminações.

17.4.4. Os limites temporais para o armazenamento do equipamento, depois de limpo e antes de ser utilizado, devem ser estabelecidos com base em dados científicos.

17.4.5. Os contentores para enchimento devem ser limpos antes do respectivo enchimento. Deve haver especial cuidado em evitar e remover contaminantes, tais como fragmentos de vidro e partículas metálicas.

17.4.6. Qualquer desvio significativo ao rendimento esperado, deve ser registado e investigado.

17.4.7. As ligações de tubos e de outras peças do equipamento usadas para o transporte de produtos de uma área para outra devem ser verificadas para garantir que estão correctamente ligados.

17.4.8. Os tubos usados na condução de água destilada ou desionizada e, caso necessário, os tubos usados na condução de outros tipos de água, devem ser higienizados e armazenados de acordo com procedimentos escritos que detalhem os limites de contaminação microbiológica e as medidas a serem tomadas.

17.4.9. O equipamento e instrumentos de medida, de pesagem, de registo e de controlo devem ser bem conservados e calibrados em intervalos de tempo previamente definidos e os registos devem ser arquivados. Para garantir o normal funcionamento dos instrumentos analíticos estes devem ser verificados, diariamente, ou antes de serem usados na realização de ensaios analíticos. As datas de calibração e de manutenção, e a data de recalibração devem ser claramente indicadas, preferencialmente em rótulo afixado no equipamento ou no instrumento.

17.4.10. As operações de reparação e de manutenção não devem apresentar qualquer risco para a qualidade dos produtos.

## 17.5. Operações de embalagem

17.5.1. Aquando da preparação de um programa para as operações de embalagem, deve dar-se particular atenção à minimização de riscos de contaminação cruzada, misturas ou erros. Produtos diferentes não devem ser embalados em áreas próximas, a não ser que estejam fisicamente separadas ou que exista um sistema alternativo que forneça igual garantia.

17.5.2. Antes do início das operações de embalagem, devem ser tomadas medidas de modo a assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e todo o equipamento a utilizar

está limpo e isento de quaisquer produtos, materiais ou documentos anteriormente usados e que não sejam necessários ao lote que vai ser embalado. As áreas de embalagem devem ser inspecionadas de acordo com um procedimento adequado e mediante uma lista de verificação. Estas acções devem ser registadas.

17.5.3. O nome e o número de lote do produto que está a ser embalado devem ser exibidos em cada área ou linha de embalagem que está a ser utilizada.

17.5.4. Por princípio, a operação de rotulagem deve ser seguida, tão depressa quanto possível, das operações de enchimento e fecho das embalagens. Caso isso não aconteça, devem ser estabelecidos procedimentos que garantam a não ocorrência de misturas ou erros de rotulagem.

17.5.5. A execução correcta de qualquer impressão (e.g. números de código ou prazos de validade), que seja feita separadamente ou no decurso da operação de embalagem, deve ser registada. Deve ser dada atenção à impressão manual, a qual deve ter um controlo frequente e a intervalos de tempo regulares.

17.5.6. Sempre que se utilizem rótulos cortados e neles se fizer uma sobre impressão fora da linha e quando as operações de embalagem são realizadas manualmente, devem ser tomados cuidados especiais para a prevenção de misturas ou erros. O sistema de rótulos em bobinas é sempre preferível aos rótulos cortados, pois, evitam as misturas. A verificação dos rótulos por sistemas eletrónicos automáticos pode ser útil na prevenção de misturas, no entanto, deve ser validado o funcionamento correcto de qualquer leitor eletrónico de códigos, contador de rótulos ou de aparelhos semelhantes. Quando os rótulos são colocados manualmente, as verificações feitas no âmbito do controlo em processo devem ser mais frequentes.

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

17.5.8. O controlo normal da linha de embalagem de um produto deve incluir, pelo menos, as seguintes verificações:

- 1) Aspecto geral das embalagens;
- 2) Se as embalagens estão completas;
- 3) Se os produtos e os materiais de embalagem utilizados são os correctos;
- 4) Se o conteúdo impresso está correcto;
- 5) Se os monitores do sistema de controlo funcionam correctamente.

17.5.9. As amostras colhidas durante as operações de embalagem não devem voltar à linha de embalagem.

17.5.10. Os produtos que durante a embalagem tenham estado envolvidos em ocorrências anormais só devem ser reintroduzidos na linha de embalagem depois de submetidos a uma rigorosa inspecção, investigação e aprovação pelo director técnico. Estas ocorrências devem ser registadas, detalhadamente, e o registo mantido em arquivo.

17.5.11. As discrepâncias significativas ou anormais observadas durante a reconciliação da quantidade do produto a granel e dos materiais de embalagem com o número de embalagens produzidas, devem ser investigadas, satisfatoriamente explicadas e registadas antes da aprovação do produto.

17.5.12 Após o termo da operação de embalagem, todo o material que tiver o código do lote e que não foi utilizado, deve ser destruído e a destruição registada. Em caso de devolução de materiais de embalagem sem código de lote impresso para armazenamento, deve ser seguido estritamente o procedimento escrito que indique as verificações a realizar ao material não utilizado antes de ser reenviado para armazenamento.

17.6. Os registos de produção devem ser revistos antes de ser entregues ao director técnico, pois a revisão dos registos de produção faz parte integrante do processo de libertação de um lote. O não atendimento das respectivas especificações deve sermeticulosamente investigado. Se necessário, a investigação deve estender-se a outros lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter estado associados com uma determinada não

observância. O processo de investigação deve ser registado e incluir a conclusão e as necessárias medidas de correcção.

## 18. Controlo de Qualidade

18.1. O controlo de qualidade é a parte das GMP que se ocupa não só da amostragem, especificações e ensaios analíticos, como da organização, documentação e procedimentos de libertação que asseguram a realização de todos os ensaios necessários e relevantes, de modo a que os materiais não sejam aprovados para utilização nem os produtos aprovados para fornecimento ou distribuição sem que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória. O controlo de qualidade não se confina apenas às operações de laboratório, mas deve ser envolvido em muitas decisões relacionadas com a qualidade do produto.

18.2. A independência do controlo de qualidade relativamente à produção é fundamental.

18.3. Cada fabricante deve ter um departamento de controlo de qualidade. Este departamento deve ser independente de qualquer outro e estar sob a autoridade de uma pessoa com qualificações e experiência adequadas, e possuir os recursos adequados para garantir que todas as acções de controlo de qualidade sejam conduzidas com efectividade e confiança. O departamento de controlo de qualidade tem as seguintes exigências básicas:

- 1) Ter instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados para amostragem, inspecções, análises de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, produtos a granel, produtos acabados e, quando apropriado, o controlo das condições ambientais, de acordo com as exigências das GMP;
- 2) As amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, produtos a granel e produtos acabados devem ser colhidas por pessoal e segundo métodos aprovados pelo departamento de controlo de qualidade;
- 3) Qualificações e validações;
- 4) Deve haver registos efectuados manualmente ou através de instrumentos registadores ou por ambas as modalidades, que

demonstrem que toda a amostragem, inspecções e testes analíticos considerados necessários foram realmente executados e que qualquer desvio foi rigorosamente registado e investigado;

- 5) Os medicamentos devem conter os ingredientes farmacêuticos activos conforme a composição quantitativa e qualitativa expressa nos respectivos processos de registo para entrada no mercado. Os ingredientes devem ter a pureza exigida, estar contidos em contentores adequados e correctamente rotulados;
- 6) Os resultados das inspecções e dos ensaios analíticos efectuados aos materiais, aos produtos intermédios, aos produtos a granel e aos produtos acabados devem ser registados e comparados com as respectivas especificações. A avaliação da qualidade dos produtos deve incluir a verificação da documentação e dos registos relevantes da produção e de qualquer desvio aos procedimentos expressos;
- 7) Devem ser retidas amostras das matérias-primas e do produto acabado em quantidade suficiente para os ensaios analíticos necessários. Os produtos acabados retidos devem ser conservados por um período de tempo adequado na sua embalagem final, a menos que a embalagem seja excepcionalmente grande, caso em que pode ser utilizada uma que seja equivalente ao sistema de embalagem comercializado.

#### 18.4. O departamento de controlo de qualidade, tem, como deveres:

- 1) Estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controlo de qualidade;
- 2) Avaliar, manter e armazenar os padrões de referência;
- 3) Assegurar que os contentores de materiais e de produtos estão correctamente rotulados;
- 4) Monitorar a estabilidade dos ingredientes farmacêuticos activos e dos produtos;
- 5) Participar na investigação de reclamações relacionadas com a qualidade dos produtos;

6) Participar na monitorização ambiental;

7) Participar no programa de gestão de riscos à qualidade.

Todas estas operações devem ser executadas de acordo com procedimentos escritos e, sempre que necessário, registadas.

18.5. O pessoal do departamento de controlo de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e, quando necessário, para investigação.

18.6. Controlo de matérias-primas e de produtos intermédios, a granel e acabados

18.6.1. Todos os ensaios devem ser executados de acordo com as instruções escritas nos métodos analíticos de cada material ou produto. Os resultados devem ser analisados pelo supervisor antes do material ou produto ser aprovado ou rejeitado.

18.6.2. As amostras têm de ser representativas e devem ser colhidas de acordo com os procedimentos escritos aprovados.

18.6.3. A amostragem deve ser executada de forma a evitar contaminações ou outro efeito adverso para a qualidade do material ou produto. Os contentores de onde tenham sido retiradas amostras devem ser devidamente marcados e, após a amostragem, cuidadosamente resselados.

18.6.4. Durante a amostragem, devem ser tomadas precauções contra misturas ou contaminações dos materiais que servem de amostra ou provocadas por estes. Todo o equipamento utilizado na amostragem que entre em contacto com o material deve ser limpo. Para os materiais particularmente perigosos ou potentes devem ser tomadas precauções especiais.

18.6.5. O equipamento de amostragem deve ser limpo e, se necessário, esterilizado antes e depois de ser utilizado, e guardado separadamente do restante equipamento de laboratório.

18.6.6. Cada contentor de amostras deve ser identificado com um rótulo contendo as seguintes indicações:

- 1) Nome do material que serve de amostra;
- 2) Número de lote;
- 3) Número do contentor de onde a amostra foi colhida;
- 4) Número da amostra;
- 5) Assinatura da pessoa que colheu a amostra;
- 6) Data da amostragem.

18.6.7. Os resultados de testes analíticos a materiais ou a produtos, que se encontrem fora das respectivas especificações, devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado. Os registos têm de ser mantidos em arquivo.

#### 18.7. Requisitos dos testes analíticos a matérias-primas e a material de embalagem

18.7.1. Antes da aprovação de uma matéria-prima ou material de embalagem para utilização, o responsável pelo controlo de qualidade deve assegurar que foram testados quanto à identificação, potência, pureza e a outros parâmetros qualitativos e que os resultados cumprem as respectivas especificações.

18.7.2. Deve ser realizado um ensaio de identificação a uma amostra colhida de cada contentor da matéria-prima (cfr. o n.º 15.3.9.). A aplicação do ensaio de identificação apenas a uma parte dos contentores da matéria-prima só é admissível quando tenha sido estabelecido um procedimento validado que garanta que nenhum contentor foi incorrectamente rotulado. Esta validação deve ter em atenção, pelo menos, os seguintes requisitos:

- 1) A natureza e o estado legal do fabricante e do fornecedor da matéria-prima e os respectivos conhecimentos sobre as exigências das GMP;
- 2) O sistema de garantia de qualidade do fabricante da matéria-prima;
- 3) As condições de produção sob as quais a matéria-prima é produzida e controlada; e

4) A natureza da matéria-prima e a utilização final do produto farmacêutico fabricado.

Sob este sistema, é admissível um procedimento validado para a isenção da aplicação de um ensaio de identificação a cada contentor de matéria-prima recebido quando este provenha de:

- 1) Fabricante de um único produto; ou
- 2) Fabricante ou em contentores selados por fabricante com uma história de fiabilidade, devidamente comprovada por auditorias periódicas ao sistema de garantia de qualidade e efectuadas pelo comprador (e.g. fabricante de produtos medicinais) ou por entidade oficialmente acreditada.

Este tipo de procedimento não se considera satisfatoriamente validado para:

- 1) Matérias-primas fornecidas por agentes intermediários em que a origem de fabrico seja desconhecida ou não auditada; ou
- 2) Matérias-primas para fabricar produtos parenterais.

18.7.3. Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado após o respectivo recebimento.

18.7.4. Os ensaios analíticos às matérias-primas efectuados pelo fabricante podem ser substituídos por um certificado de análises entregue pelo fornecedor, desde que a confiança nos ensaios analíticos do fornecedor seja estabelecida através da realização de validações adequadas e periódicas aos respectivos resultados (cfr. os números 9.8.1 e 9.8.2), e através de auditorias ao local de fabrico do fornecedor para confirmar a sua confiabilidade (isto não afecta o disposto no n.º 18.7.2). Os certificados de análise devem ser os originais, sendo fotocópia, deve ter a sua autenticidade garantida. Os certificados devem conter, pelo menos, a seguinte informação:

- 1) Identificação (nome e endereço) do fornecedor;
- 2) Assinatura da pessoa responsável e declaração sobre as suas qualificações;

- 3) Nome do material testado;
- 4) Número de lote do material;
- 5) Especificações e os métodos analíticos usados;
- 6) Resultados das análises;
- 7) Data da realização dos ensaios.

#### 18.8. Controlo em processo de fabrico

Os registos do controlo efectuado em processo de fabrico fazem parte do registo de lote e devem ser mantidos em arquivo (cfr. o n.º 16.10.1.).

#### 18.9. Dos produtos acabados

18.9.1. Antes da aprovação de cada lote de produto acabado deve existir uma certificação laboratorial sobre a conformidade do produto acabado com as respectivas especificações.

18.9.2 Os produtos que não estejam em conformidade com as especificações para eles estabelecidas ou com qualquer outro critério de qualidade relevante, devem ser rejeitados.

#### 18.10. Revisão do registo de lote

18.10.1. Os registos de controlo de qualidade devem ser verificados antes de serem entregues ao director técnico. Isto faz parte integrante do processo de aprovação de um lote. Qualquer divergência ou não observância das respectivas especificações deve sermeticulosamente investigada. Se necessário, a investigação deve estender-se a outros lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter estado associados com uma determinada divergência ou não observância. O processo de investigação deve ser registado e incluir a conclusão e as necessárias medidas de correcção.

18.10.2. As amostras retiradas de cada lote de produto acabado devem ser guardadas, pelo menos, até ao final do primeiro ano subsequente ao termo do prazo de validade do lote a que correspondem. As amostras de produtos acabados devem ser guardadas nas suas embalagens finais e nas

condições de armazenamento recomendadas. Se as embalagens forem excepcionalmente grandes, podem ser retidas amostras mais pequenas em contentores adequados. As amostras de ingredientes farmacêuticos activos devem ser retidas até, pelo menos, um ano após o prazo de validade do correspondente produto acabado. As amostras de outras matérias-primas (excluindo solventes, gases e água) devem ser conservadas, se a respectiva estabilidade o permitir, por um período mínimo de dois anos. A retenção de amostras de materiais e produtos é feita em quantidade suficiente para a realização de, pelo menos, dois exames analíticos completos.

#### 18.11. Estudos de estabilidade

18.11.1. O departamento de controlo de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos acabados e, quando necessário, das matérias-primas e dos produtos intermédios.

18.11.2. O departamento de controlo de qualidade deve fixar, com base nos resultados dos testes de estabilidade e de acordo com as condições de armazenamento, o prazo de validade e o período de vida útil.

18.11.3. Deve ser desenvolvido, por escrito, e implementado, um programa para a determinação da estabilidade, o qual inclui, nomeadamente, os seguintes elementos:

- 1) Descrição completa do produto envolvido no estudo;
- 2) Conjunto completo de parâmetros e métodos analíticos, com a descrição de todos os ensaios aplicados à determinação da potência, pureza e características físicas do produto, e evidências documentadas de que os resultados destes ensaios suportam a estabilidade do produto;
- 3) Providências para a inclusão de um número suficiente de lotes;
- 4) Plano analítico de cada produto;
- 5) Provisão de condições de conservação especiais;
- 6) Providências para a retenção de um número suficiente de amostras;

7) Sumário de todos os dados, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.

18.11.4. A estabilidade deve ser determinada antes da comercialização do produto e depois de qualquer alteração significativa introduzida, nomeadamente nos processos de fabrico, equipamentos ou material de embalagem.

## 19. Nota

19.1. Para efeito das GMP, entende-se por:

19.1.1. Antecâmara: espaço fechado, com duas ou mais portas, que se interpõe entre duas ou mais salas definindo, nomeadamente níveis de limpeza, com o propósito de controlar o fluxo de ar entre elas quando se pretende entrar numa das salas. As antecâmaras podem utilizar-se para pessoas ou materiais;

19.1.2. Área independente: área fisicamente separada das restantes áreas e que, relativamente a uma operação, é autónoma em todos os aspectos, designadamente o pessoal, o movimento dos equipamentos e os sistemas de renovação de ar, e dotada de específicos procedimentos de controlo e monitorização;

19.1.3. Área limpa: área com um controlo ambiental definido no que respeita ao número de partículas e à contaminação microbiológica, construída e utilizada de modo a reduzir a entrada, a geração e a retenção de contaminantes na área;

19.1.4. Calibração: conjunto de operações que estabelecem, em condições especiais, a relação existente entre os valores indicados por um dado instrumento ou sistema de medida ou valores representados por uma cércea ou qualquer outro material de medida e os correspondentes valores conhecidos de um padrão de referência. Devem ser definidos os limites aceitáveis de resultados de medição;

19.1.5. Certificado de registo: documento emitido pelo ISAF com a composição qualitativa e quantitativa, a forma farmacêutica e a apresentação de um medicamento, bem como a menção do fabricante e do titular do registo;

19.1.6. Contaminação: introdução indesejável de impurezas de natureza química ou microbiológica ou de partículas estranhas, no interior ou na superfície de um material ou produto acabado;

19.1.7. Contaminação cruzada: contaminação de uma matéria-prima, ou de um produto por outro material ou produto;

19.1.8. Contentor: material empregue na embalagem de um material ou produto acabado, incluindo a embalagem interna, externa e as embalagens utilizadas no seu transporte;

19.1.9. Controlo em processo de fabrico: verificações efectuadas durante a produção para controlar e, eventualmente, corrigir o processo por forma a assegurar que o produto está em conformidade com as especificações qualitativas. O controlo do ambiente e do equipamento devem também ser considerados como fazendo parte do controlo em processo de fabrico;

19.1.10. Departamento de controlo de qualidade: unidade organizacional independente da produção com as responsabilidades do cumprimento da garantia de qualidade e controle de qualidade. Esta unidade pode ser na forma de um departamento de garantia de qualidade e departamento de controle de qualidade respectivamente ou de um único indivíduo ou grupo de pessoas, dependendo da dimensão e da estrutura da organização.

19.1.11. Devolução: remessa ao fabricante ou ao fornecedor de um material ou de um produto acabado por um defeito de qualidade ou outro;

19.1.12. Embalagem: todas as operações, incluindo o enchimento do recipiente interno e a rotulagem, a que o produto a granel é sujeito para se transformar num produto acabado. Não se considera operação de embalagem o enchimento, em condições assépticas, do recipiente interno com um produto estéril, ou a esterilização final de um produto que já se encontre no recipiente interno;

19.1.13. Especificação: documento com descrição detalhada dos requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante o fabrico. Servem como base para a avaliação da qualidade;

19.1.14. Fabricante: entidade titular de uma autorização de fabrico de medicamentos ou de ingredientes farmacêuticos activos, emitida pelas autoridades competentes do respectivo país ou região;

19.1.15. Fábrica: estabelecimento onde se realizam todas ou apenas parte das operações que envolvem a preparação de medicamentos ou de ingredientes farmacêuticos activos, incluindo a recepção dos materiais, o processamento, a obtenção do produto final e respectiva embalagem;

19.1.16. Fabrico: todas as operações de compra de materiais e de produtos, produção, controlo de qualidade, aprovação, armazenamento, venda por grosso de ingredientes farmacêuticos activos e de medicamentos, bem como os controlos relacionados com estes actos;

19.1.17. FEFO: procedimento de distribuição que, de entre existências idênticas, garante que é distribuída, em primeiro lugar, aquela cujo período para o termo do respectivo prazo de validade seja menor;

19.1.18. Fórmula de fabrico: documentos onde se especificam, as matérias-primas e respectivas quantidades, os materiais da embalagem, se descrevem os procedimentos e precauções requeridas na produção de uma determinada quantidade de um produto acabado, bem como as instruções de processamento e os controlos em processo de fabrico;

19.1.19. Ingrediente farmacêutico activo: substância de origem humana, animal, vegetal ou química, à qual se atribui uma actividade farmacológica apropriada para constituir um medicamento;

19.1.20. Lote: quantidade determinada de matéria-prima, material de embalagem ou produto fabricado, em processo ou série de processo, que se considera homogéneo. Para completar certas fases de fabrico, pode ser necessário dividir um lote em subdotes que, mais tarde, serão juntos para formar um lote final homogéneo. Em caso de esterilização final de um produto no respectivo recipiente interno, o tamanho do lote é determinado pela capacidade da autoclave. No fabrico contínuo, o lote corresponde a uma determinada fracção da produção caracterizada pela sua significativa homogeneidade. O tamanho do lote pode ser definido por uma quantidade previamente fixada ou pela quantidade produzida num dado período de tempo;

19.1.21. Material de embalagem: todo o material que se emprega na embalagem de um material ou produto acabado, excepto as embalagens exteriores para o transporte ou expedição. O material de embalagem é considerado interno ou externo, conforme está ou não em contacto com o produto;

19.1.22. Matéria-prima: qualquer substância empregue na produção de um medicamento ou ingrediente farmacêutico activo, quer permaneça inalterável, quer se modifique ou desapareça no decurso do processo de produção, excluindo o material de embalagem;

19.1.23. Número de lote: combinação numérica, alfabetica ou alfanumérica, que identifica o lote de produção de um material ou de um produto acabado, e que é colocada, nomeadamente, nos rótulos, nas embalagens, nos registos, nos certificados de análise e nos documentos comerciais;

19.1.24. Operação crítica: operação que nos processos de fabrico pode causar alteração à qualidade do produto acabado;

19.1.25. Procedimento operacional padrão: descrição das operações que se executam, descrição das precauções e das medidas que devem ser tomadas, directa ou indirectamente, na produção e venda por grosso de medicamentos;

19.1.26. Produção: todas as operações que envolvam a preparação de um medicamento ou ingrediente farmacêutico activo, desde o recebimento dos materiais ao processamento e embalagem até se obter o produto final;

19.1.27. Produto acabado: medicamento ou ingrediente farmacêutico activo que já foi sujeito a todas as fases de produção, incluindo as de embalagem final e de rotulagem;

19.1.28. Produto a granel: qualquer produto que tenha completado todas as operações de fabrico e que está pronto para ser submetido à embalagem final;

19.1.29. Produto intermédio: produto parcialmente processado, que será submetido a outras fases de produção antes de ser considerado produto a granel;

19.1.30. Qualificação: conjunto de acções que se tomam para que a instalação, o sistema e o equipamento que se utiliza, trabalhe correctamente e conduza aos resultados esperados. O significado da palavra «validação» é por vezes alargado para incorporar o conceito «qualificação»;

19.1.31. Quarentena: estado de isolamento, físico ou obtido por meio de outro sistema eficiente, em que se encontram as matérias-primas, os materiais de embalagem ou os produtos intermédios, a granel ou acabados, enquanto aguardam a decisão da sua aprovação, rejeição ou reprocessamento;

19.1.32. Recolha: processo desencadeado pelo fabricante, titular do registo ou distribuidor, no sentido de retirar do circuito de distribuição ou dos locais de venda ao público o material ou produto acabado, devido a defeitos de qualidade ou a queixas de reacções adversas sérias;

19.1.33. Reconciliação: comparação entre a quantidade teórica e real;

19.1.34. Recuperação: introdução de todo ou parte de outros lotes já produzidos, com a qualidade exigida, num outro lote, numa fase definida do seu fabrico. A recuperação inclui a remoção de impurezas para obter uma substância pura ou a recuperação de materiais usados;

19.1.35. Registo do lote: registo constituído por todos os documentos relativos ao fabrico de um lote de produto a granel ou acabado, incluindo o relato de todas as ocorrências relevantes para a qualidade do produto acabado;

19.1.36. Remessa: quantidade de um material ou de um produto acabado fornecido de uma só vez em resposta a uma nota de encomenda. A remessa pode ser constituída por um ou mais contentores e por um ou mais lotes;

19.1.37. Reprocessamento: Acção de retrabalhar uma parte ou a totalidade de um lote de produtos processados, produtos intermédios em fase de processamento (produtos intermédios de produtos biológicos finais) ou produtos a granel que necessitam de retornar à fase anterior do processo de fabrico de validação devido a que a qualidade não está em conformidade com os requisitos predeterminados. O reprocessamento

pode ser ocasionalmente necessário para os medicamentos biológicos e, nestes casos, é validado e previamente aprovado como parte do processo de registo;

19.1.38. Retrabalhar: operação que consiste em submeter um produto em processo de fabrico (produtos intermédios de produtos biológicos finais) ou um produto acabado de um único lote a um processo de fabrico alternativo devido ao incumprimento das respectivas especificações qualitativas;

19.1.39. Validação: acção de provar que um dado procedimento, processo, equipamento, material, actividade ou sistema conduz aos resultados esperados e que estão de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabrico de medicamentos (cfr. «Qualificação»).

19.2. Devido aos requisitos específicos dos medicamentos tradicionais chineses, porções preparadas da medicina tradicional chinesa e extractos de produtos usados na medicina tradicional chinesa, constituem a parte integrante do Apêndice destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos [Nota 1].

19.3 Devido aos requisitos específicos dos medicamentos estéreis, constituem a parte integrante do Apêndice II destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos» [Nota 2].

19.4 Devido aos requisitos específicos dos produtos biológicos, constituem a parte integrante do Apêndice III destas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos» [Nota 3].

[Nota 1] [Alterado pelo Despacho do Presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica n.º 6/ISAF/2024](#)

[Nota 2] [Aditado pelo Despacho do Presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica n.º 6/ISAF/2024](#)

[Nota 3] [Aditado pelo Despacho do Presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica n.º 5/ISAF/2025](#)

## **Apêndice I —**

### **Boas práticas de fabrico de medicamentos de medicina tradicional chinesa**

#### **1. Âmbito**

Este apêndice é aplicável ao fabrico, controlo de qualidade, armazenamento, fornecimento e transporte de medicamento tradicional chinês, porção preparada da medicina tradicional chinesa e extracto de produto usado na medicina tradicional chinesa.

#### **2. Princípios**

2.1. A qualidade de medicamento tradicional chinês está intrinsecamente relacionada com a qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porção preparada da medicina tradicional chinesa, o pré-tratamento de ingredientes medicinais chineses e o processo de extracção de produto usado no medicamento da medicina tradicional chinesa. A qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porção preparada da medicina tradicional chinesa, bem como o pré-tratamento de ingredientes medicinais chineses e o processo de extracção de produto usado na medicina tradicional chinesa devem ser rigorosamente controlados. No pré-tratamento de ingredientes medicinais chineses e na extracção, armazenamento, fornecimento e transporte do medicamento tradicional chinês, devem ser tomadas medidas para controlar a contaminação microbiana e prevenir a deterioração.

2.2. A origem dos ingredientes medicinais chineses deve ser relativamente estável. O fornecedor dos ingredientes medicinais chineses usados deve ser idêntico ao do registo de medicamento tradicional chinês, das especificações e exigências qualitativas aprovadas ou relacionadas.

#### **3. Estrutura e pessoal**

3.1. O departamento de gestão da qualidade de uma fábrica de medicamentos da medicina tradicional chinesa deve estar dotado de pessoa dedicada à gestão da qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa.

3.2. O pessoal dedicado à gestão da qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa deve corresponder pelo menos às seguintes condições:

3.2.1. Ter um diploma universitário ou superior em farmácia chinesa, farmacognosia ou especialidades relacionadas e ter pelo menos três anos de experiência de trabalho no fabrico e gestão de qualidade de medicamentos da medicina tradicional chinesa;

3.2.2. Possuir a capacidade de identificar a autenticidade e qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa;

3.2.3. Possuir a capacidade de controlar a qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa;

3.2.4. Estar familiarizado com os requisitos de gestão e manuseio de ingredientes medicinais chineses tóxicos e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa tóxicas, de acordo com as necessidades das variedades fabricadas.

3.3. O pessoal dedicado à gestão da qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa deve principalmente exercer as seguintes funções:

3.3.1. Amostragem de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa;

3.3.2. Identificação, avaliação da qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa, bem como aprovação para a libertação do mesmo;

3.3.3. Responsável pela formação de conhecimentos profissionais na área de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa (incluindo os ingredientes medicinais chineses tóxicos e as porções preparadas da medicina tradicional chinesa tóxicas);

3.3.4. Recolha, preparação e gestão de espécimes de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa.

#### 4. Instalações de fábrica de medicamentos da medicina tradicional chinesa

4.1. Caso a amostragem, triagem, pesagem, trituração e mistura de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa sejam fáceis de gerar poeira, devem ser tomadas as medidas eficazes para controlar a propagação de poeira e evitar a poluição e contaminação cruzada, tais como, a instalação de equipamentos de colecta de poeira e de um sistema de exaustão ou a criação de uma sala especial (sala de manipulação), entre outras medidas.

4.2. As bancadas destinadas à triagem de materiais devem ser incorporadas nas instalações da fábrica para proceder ao pré-tratamento dos ingredientes medicinais chineses. A superfície das bancadas deve ser plana, fácil de limpar e resistente.

4.2.1. As fábricas para extracção e concentração da medicina tradicional chinesa devem corresponder aos requisitos do processo de fabrico e devem ser instalados os equipamentos necessários, nomeadamente, sistema de exaustão de ar, sistema de controlo de vapor de água e sistema para prevenção de poluição e contaminação cruzada;

4.2.2. Os processos de extracção, concentração e recolha de extractos de medicamentos da medicina tradicional chinesa devem ser operados em sistema fechado e a limpeza deve ser feita in loco para evitar contaminação e contaminação cruzada. Se o processo de fabrico tiver um sistema fechado, o ambiente operacional pode ser em uma área não limpa; para o processo de fabrico de forma aberta, o ambiente operacional deve corresponder ao nível de limpeza da área de manipulação de produtos preparados;

4.2.3. Caso os resíduos produzidos após a extracção da medicina tradicional chinesa precisem de ser temporariamente armazenados e processados, deve existir uma área específica reservada;

4.2.4. Relativamente aos ingredientes para preparações de extractos, trituração, filtração, mistura de extractos, entre outras manipulações, o

nível da sua limpeza deve corresponder ao nível de limpeza da área de manipulação de produtos preparados. Quando as porções preparadas da medicina tradicional chinesa são usadas directamente como remédio depois de serem trituradas, filtradas e misturadas, por um lado, as suas oficinas para essas manipulações mencionadas devem ser herméticas, com boa ventilação e instalações de extracção de poeira, por outro, a gestão de pessoal, de entrada e saída de matérias e de manipulação deve seguir à da área limpa;

4.2.5. O processo de refinação antes da concentração das injecções da medicina tradicional chinesa deve ser concluído pelo menos numa área limpa de Classe D;

4.2.6. Os preparados de medicina tradicional chinesa de uso externo na pele sem ferida aberta, bem como outros preparados específicos da medicina tradicional chinesa podem ser produzidos nas instalações da fábrica não limpa, embora haja a necessidade de um controlo e gestão eficiente.

4.2.7. A sala de espécimes de medicina tradicional chinesa deve ser separada da área de produção.

## 5. Materiais

5.1. Cada recepção de ingredientes medicinais chineses, estes devem ser classificados, numerados em cada lote e geridos, de acordo com o local de origem, partes escolhidas de colheita de plantas, grau de ingredientes medicinais chineses, forma de ingredientes medicinais chineses (tais como, planta inteira ou planta parcial), forma de embalagem, etc.

5.2. Ao receber os ingredientes medicinais chineses, porções preparadas da medicina tradicional chinesa e extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa, deve ser verificado o conteúdo do rótulo da embalagem externa. A embalagem externa de ingredientes medicinais chineses deve, pelo menos, indicar o nome do produto, especificações, local de origem e fornecedor. A embalagem externa de porções preparadas da medicina tradicional chinesa deve, pelo menos, indicar o nome do produto, especificações, local de origem, número do lote do produto, data de fabrico e nome do fabricante. A embalagem externa de extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa deve, pelo menos, indicar o nome do

produto, especificações, número do lote, data de fabrico, prazo de validade ou período de armazenamento, condições de armazenamento e nome do fabricante.

5.3. As porções preparadas da medicina tradicional chinesa devem ser armazenadas num armazém separado. Por sua vez, os ingredientes medicinais chineses frescos e vivos devem ser armazenadas numa instalação adequada (nomeadamente, instalação frigorífica).

5.4. Os ingredientes medicinais chineses tóxicos e os ingredientes medicinais chineses com um forte aroma, bem como as porções preparadas da medicina tradicional chinesa tóxicas e as porções preparadas da medicina tradicional chinesa com fortes odores, devem ser armazenados separadamente em armazém (armário) trancado com fechadura.

5.5. O armazém deve estar equipado com as instalações adequadas e devem ser tomadas as medidas eficazes para garantir que os ingredientes medicinais chineses, as porções preparadas da medicina tradicional chinesa, os extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa e os medicamentos tradicionais chineses sejam armazenados e monitorizados, de acordo com as normas pertinentes e os seus requisitos especiais de temperatura, humidade ou iluminação.

5.6. Os ingredientes medicinais chineses e as porções preparadas da medicina tradicional chinesa em armazenamento devem ser mantidos e geridos regularmente. No armazém deve ser mantida circulação de ar, e devem ser equipadas instalações correspondentes ou devem ser adoptados métodos de manutenção seguros e eficazes para evitar que os insectos, pássaros ou roedores entrem e para impedir que qualquer animal transporte os ingredientes medicinais chineses e as porções preparadas da medicina tradicional chinesa e entre na área de armazenamento, causando a poluição e contaminação cruzada.

5.7. Durante o transporte, devem ser tomadas as medidas eficazes e fiáveis para prevenir a deterioração de ingredientes medicinais chineses, porções preparadas da medicina tradicional chinesa, extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa e medicamentos tradicionais chineses.

## 6. Gestão de documentos

6.1. Os regulamentos do processo de fabrico e outros documentos padrão para controlar a qualidade de produtos devem ser elaborados:

6.1.1. Elaborar o sistema de manutenção de ingredientes medicinais chineses e porções preparadas da medicina tradicional chinesa, e de acordo com a classificação, formular os procedimentos de manipulação de manutenção;

6.1.2. Elaborar as regras do processo de fabrico para cada tipo de pré-tratamento do ingrediente medicinal chinês, extracção de produto usado na medicina tradicional chinesa, produto intermédios e medicamento tradicional chinês. Os parâmetros técnicos de cada processo-chave devem ser claros, nomeadamente, quantidade padrão de materiais previstos a fabricar, extracção, concentração, refinação, secagem, filtragem, mistura, armazenamento e outros requisitos; bem como esclarecer as correspondentes condições e período de armazenamento;

6.1.3. De acordo com a qualidade de ingredientes medicinais chineses e das porções preparadas da medicina tradicional chinesa, a quantidade de materiais previstos a fabricar, entre outros factores, elaborar o âmbito de limite de rendimento de extracto de produto usado na medicina tradicional chinesa;

6.1.4. Elaborar os padrões de qualidade e métodos de análise para cada tipo de ingrediente medicinal chinês, extracção de produto usado na medicina tradicional chinesa, produto intermédios e medicamento tradicional chinês, após o pré-tratamento.

6.2. O fabrico, a higiene e a gestão da qualidade de todo o processo de fabrico, desde o pré-tratamento de ingredientes medicinais chineses até ao extracto de produto usado na medicina tradicional chinesa, devem ser registados correspondendo aos seguintes requisitos:

6.2.1. Quando uma quantidade preparada de materiais previstos para a produzir os vários lotes de ingrediente medicinal chinês e porção preparada da medicina tradicional chinesa for preparada, devem ser registados o número do lote e a quantidade de cada lote de ingrediente medicinal chinês e porção preparada da medicina tradicional chinesa utilizada.

6.3. A manipulação de todos os processos de fabrico de extracção de produto usado na medicina tradicional chinesa deve, pelo menos, dispor dos seguintes registos:

6.3.1. Nome, número do lote, quantidade preparada de materiais previstos e monitorização de materiais previstos a fabricar sobre o ingrediente medicinal chinês e porção preparada da medicina tradicional chinesa;

6.3.2. Número do equipamento destinado ao processo de extracção, solventes, tempo de infusões, tempo de aquecimento, tempo de extracção, temperatura de extracção, número de extracção, recolha de solventes, etc.;

6.3.3. Número do equipamento destinado ao processo de concentração e secagem, temperatura, tempo de secagem de extractos, quantidade de extractos;

6.3.4. Número de equipamento destinado ao processo de refinação, a situação do uso de solventes, condições de refino e do seu rendimento, etc.;

6.3.5. Manipulação de fabrico de outros processos;

6.3.6. Processo de tratamento de resíduos de ingredientes medicinais chineses e porções preparadas da medicina tradicional chinesa.

## 7. Gestão de fabrico

7.1. Os ingredientes medicinais chineses devem ser seleccionados, organizados, cortados, lavados, embebidos ou processados de acordo com as normas pertinentes. Os ingredientes medicinais chineses não processados não devem ser usados directamente para o processo de extracção.

7.2. As matérias-primas medicinais (os ingredientes medicinais chineses que não foram pré-processados ou processados) necessárias para fabricar as injecções da medicina tradicional chinesa devem ser adquiridas e processadas pela mesma fábrica de medicamentos da medicina tradicional chinesa.

7.3. Os ingredientes medicinais chineses frescos devem ser usados dentro do prazo especificado após a sua colheita. Devem ser tomadas medidas

adequadas para o armazenamento de ingredientes medicinais chineses frescos que possam ser armazenados. As condições e o período de armazenamento devem ser especificados e verificados, e não devem ser afectados adversamente a qualidade do produto e o uso pretendido.

7.4. As seguintes medidas devem ser tomadas durante o processo de fabrico para evitar a contaminação microbiana:

7.4.1. Os ingredientes medicinais chineses processados não devem ser colocados directamente no chão e não devem ser secos ao ar livre;

7.4.2. Os ingredientes medicinais chineses seleccionados devem ser lavados com água corrente para uso no processo. A água usada não deve ser utilizada para lavar outros ingredientes medicinais chineses; Por sua vez, os diferentes ingredientes medicinais chineses não devem ser lavados ao mesmo tempo no mesmo recipiente.

7.5. Devem ser adoptadas as medidas de prevenção da contaminação e contaminação cruzada para a manipulação de ingredientes medicinais chineses tóxicos e porções preparadas da medicina tradicional chinesa tóxicas.

7.6. Os padrões de qualidade da água em uso para lavagem, para embeber e extracção de ingredientes medicinais chineses não devem ser inferiores aos padrões de água potável, e para extracção de preparações estéreis deve ser usada água purificada.

7.7. Quando se recolhe solventes utilizados no processo de extracção da medicina tradicional chinesa para serem reutilizados, um procedimento de manipulação de recolha deve ser elaborado. A reutilização de solventes após a sua recolha não deve causar a contaminação cruzada dos produtos e não deve afectar adversamente a qualidade e segurança dos produtos.

## 8. Gestão de qualidade

8.1. A qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa deve corresponder à qualidade constantes dos padrões relevantes reconhecidos pelo Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica. Por outro lado, sob as condições técnicas existentes e de acordo com o grau de influência na qualidade de

medicamento tradicional chinês, os itens de controlo de qualidade necessários devem ser adicionados aos padrões de qualidade relevantes.

8.2. Os itens de controlo de qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa devem pelo menos incluir:

8.2.1. Identificação;

8.2.2. Indicadores qualitativos ou quantitativos de substâncias contidas em ingredientes medicinais chineses e em porções preparadas da medicina tradicional chinesa;

8.2.3. Verificação de granularidade de medicamentos brutos triturados;

8.2.4. Verificação do limite microbiano da medicina tradicional chinesa em pó usado directamente como medicamento antes de administrar o medicamento;

8.2.5. As porções preparadas da medicina tradicional chinesa adquiridas podem aumentar os itens de verificação das matérias-primas medicinais.

8.2.6. Outros itens de verificação incluídos nas normas relevantes reconhecidas pelo Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.

8.3. Quando os solventes orgânicos forem usados no processo de extracção e refinação da medicina tradicional chinesa e, caso os solventes tenham um efeito adverso na qualidade e segurança do produto, o limite de solventes residuais deve ser ampliado nos padrões de qualidade para os extractos de produtos usados na medicina tradicional chinesa e para os medicamentos tradicionais chineses.

8.4. Os padrões de qualidade adequados para o uso pretendido dos solventes recolhidos devem ser elaborados.

8.5. Devem ser estabelecidos espécimes de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa utilizadas no fabrico, nomeadamente, plantas, animais, minerais, partes escolhidas de plantas para uso como uma parte de ingredientes medicinais chineses,

substitutos aprovados, produtos usados na medicina tradicional chinesa falsificados.

8.6. O período de armazenamento e o período de re-teste devem ser especificados para cada ingrediente medicinal chinês e para cada porção preparada da medicina tradicional chinesa utilizado de acordo com as suas características e condições de armazenamento.

8.7. Devem ser determinados as condições de armazenamento e o período de armazenamento de ingrediente medicinal chinês, porção preparada da medicina tradicional chinesa, extracto de produto usado na medicina tradicional chinesa, produtos intermédios, de acordo com as suas características e métodos de embalagem, bem como os resultados da investigação da sua estabilidade.

8.8. As amostras de cada lote de ingrediente medicinal chinês ou porção preparada da medicina tradicional chinesa devem ser recolhidas, e a quantidade de amostras recolhidas deve corresponder, pelo menos, à quantidade total destinada à verificação de dois testes. As amostras recolhidas devem ser mantidas por pelo menos um ano após o período da validade do produto acabado correspondente. Caso a estabilidade de outras matérias-primas (são excluídos solventes, gases e água) for permitida, essas devem ser conservadas por pelo menos dois anos.

8.9. Devem ser registadas todas as práticas de manutenção durante o período de armazenamento de ingredientes medicinais chineses e porções preparadas da medicina tradicional chinesa.

## 9. Fabrico por encomenda

9.1. O fabrico por encomenda de pré-tratamento dos ingredientes medicinais chineses, de extracto de produto usado na medicina tradicional chinesa e de produtos intermédios deve corresponder, pelo menos, aos seguintes requisitos:

9.1.1. A origem e a qualidade de ingredientes medicinais chineses e de porções preparadas da medicina tradicional chinesa utilizadas no fabrico por encomenda serão da responsabilidade do encomendador;

9.1.2. O encomendador deve elaborar os padrões de teste de qualidade para a entrega do produto de fabrico por contrato. Cada lote de produtos apenas será aceite após a aprovação no teste realizado;

9.1.3. Enquanto os produtos encomendados são aprovados, o relatório de teste de ingredientes medicinais chineses e porções preparadas da medicina tradicional chinesa deve ser consultado para confirmar as respectivas qualidades.

9.2. O fabrico por encomenda de extracção de produto usado na medicina tradicional chinesa também deve prestar atenção aos seguintes assuntos e confirmar no contrato de fabrico por encomenda:

9.2.1. Padrões de qualidade das porções preparadas da medicina tradicional chinesa usadas;

9.2.2. Padrões de qualidade do extracto de produto usado na medicina tradicional chinesa;

9.2.3. Intervalo de rendimento de reacção relacionado com os extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa;

9.2.4. Recipientes de embalagem, condições de armazenamento e período de armazenamento de extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa;

9.2.5. Condições de transporte de extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa:

— Textura de materiais e especificações de recipientes de embalagem para transportar os extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa;

— Medidas para evitar as mudanças da qualidade durante o transporte.

9.2.6. Assuntos de confirmação para a entrega de extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa:

— Registo de entrega de cada lote de extractos;

— Registo de produção de cada lote de extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa fornecidos pelo aceitante da encomenda ao encomendador.

9.2.7. Devem ser confirmados ou verificados o intervalo de rendimento de reacção relacionada com os extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa, os recipientes de embalagem, as condições de armazenamento, o período de armazenamento, as condições de transporte e a textura de materiais e as especificações de recipientes de embalagem para transportar os extractos de produto usado na medicina tradicional chinesa.

## **Apêndice II — Boas práticas de fabrico de medicamentos estéreis**

### **1. Escopo**

O fabrico de produtos estéreis abrange uma ampla variedade de tipos de produtos estéreis (substâncias activas, excipientes, materiais de embalagem primária e formas farmacêuticas acabadas), tamanhos de embalagem (de unidade única a múltiplas unidades), processos (de sistemas altamente automatizados a processos manuais) e tecnologias (por exemplo, biotecnologia, sistemas de fabrico de moléculas de pequena dimensão e sistemas fechados). Este Apêndice fornece orientações sobre a aplicação dos princípios de Gestão de Risco de Qualidade (QRM) que devem ser utilizadas na concepção e no controlo de instalações, equipamentos, sistemas e procedimentos utilizados para o fabrico de todos os produtos estéreis, a fim de garantir que a contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios seja evitada no produto acabado.

O QRM aplica-se a todo texto deste Apêndice, normalmente, não é referido em pontos específicos. Quando os limites, as frequências ou os âmbitos específicos são especificados, estes devem ser considerados como os requisitos mínimos.

Este Apêndice tem como objectivo fornecer orientação para o fabrico de produtos estéreis. No entanto, alguns dos princípios e orientações, como estratégia de controlo de contaminação, concepção de fábrica, classificação de salas limpas, qualificação, validação, monitorização e vestuário do pessoal, podem ser utilizados para apoiar o fabrico de outros produtos que não se destinam a ser estéreis, como certos líquidos, cremes, pomadas e intermediários biológicos de baixa carga microbiana, mas onde o controlo e redução da contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios é considerado importante. Se o fabricante optar por aplicar as orientações deste documento a produtos não estéreis, o fabricante deve documentar claramente quais princípios foram aplicados e confirmar que a conformidade com esses princípios deve ser demonstrada.

### **2. Princípios**

**2.1.** O fabrico de produtos estéreis está sujeito a requisitos especiais para minimizar os riscos de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios. As seguintes áreas-chave devem ser consideradas:

1) As instalações, equipamentos e processos devem ser adequadamente concebidos, qualificados e/ou validados e, quando aplicável, sujeitos a verificação contínua de acordo com as secções relevantes do Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos (BPF). O uso de tecnologias adequadas (por exemplo, sistemas de barreiras de acesso restrito (RABS), isoladores, sistemas automatizados, métodos rápidos/alternativos e sistemas de monitorização contínua) deve ser considerado para aumentar a protecção do produto contra possíveis fontes externas de contaminação de endotoxinas/pirogénios, de partículas e microorganismos, como pessoal, materiais e o ambiente circundante, e ajudar na detecção rápida de possíveis contaminantes no ambiente e no produto.

2) O pessoal deve ter qualificações e experiência adequadas, formação e comportamento com foco específico nos princípios envolvidos na protecção do produto estéril durante os processos de fabrico, embalagem e distribuição.

3) Os processos e sistemas de monitorização para fabrico de produtos estéreis devem ser concebidos, ajustados, qualificados, monitorizados e regularmente revistos por pessoal com conhecimento adequado em processos de fabrico, em engenharia e em microbiologia.

4) Os materiais e embalagens de matérias-primas devem ser adequadamente controlados e testados para garantir que o nível de carga microbiana e de endotoxinas/pirogénios seja adequado para uso.

2.2. Os processos, equipamentos, instalações e actividades de fabrico devem ser geridos de acordo com os princípios de QRM para fornecer um meio proactivo de identificação, avaliação científica e controlo de riscos potenciais à qualidade. Quando as abordagens alternativas são utilizadas, estas devem ser suportadas por fundamento adequado e justificação científica. Os princípios de QRM devem abranger a concepção adequada de instalações, equipamentos e processos, bem como procedimentos bem concebidos, e a aplicação de sistemas de monitorização como o elemento que demonstra que a concepção e os procedimentos foram correctamente implementados e continuam a funcionar de acordo com as expectativas. Apenas através da monitorização ou testes não se consegue garantir a esterilidade.

2.3. A Estratégia de controlo de contaminação (CCS) deve ser implementada em toda a instalação para definir todos os pontos críticos de controlo e avaliar a eficácia de todas as medidas de controlo (de concepção, de procedimentos, de técnicas e de organizações) e medidas de monitorização adoptados para gerir os riscos à qualidade do medicamento. A estratégia abrangente da CCS deve estabelecer uma garantia robusta de prevenção da contaminação. A CCS deve ser revisada regularmente e actualizada adequadamente para promover a melhoria contínua. A eficácia de CCS deve fazer parte da revisão regular da gestão. Quando os sistemas de controlo existentes estão em vigor e são geridos adequadamente, estes podem não precisar de ser substituídos, mas devem ser mencionados na CCS e as interações associadas entre os sistemas devem ser entendidas.

2.4. O controlo de contaminação e as medidas tomadas para minimizar o risco de contaminação por fontes microbianas, de endotoxinas/pirogénios e de partículas incluem uma série de eventos e medidas inter-relacionados. Estes devem ser avaliados e controlados e a sua eficácia deve ser monitorizada individualmente e colectivamente.

2.5. A formulação da CCS requer conhecimento técnico e de processo detalhado. As fontes potenciais de contaminação incluem detritos microbianos e celulares (por exemplo, pirogénios, endotoxinas), bem como partículas (por exemplo, vidro e outras partículas visíveis e subvisíveis)

Os elementos a serem considerados na CCS devem incluir:

- 1) Concepção da fábrica e dos processos, incluindo a documentação relevante.
- 2) Edifício da fábrica e equipamentos.
- 3) Pessoal.
- 4) Utilidades.
- 5) Controlos de matéria-prima, incluindo controlos em processo.
- 6) Recipientes e sistemas de fechamento dos produtos.

7) Aprovação de fornecedores, como fornecedores de componentes-chave, esterilizadores de componentes e sistemas de uso único (SUS) e fornecedor de serviços críticos.

8) Gestão de actividades contratadas e disponibilização/transferência de informações-chave entre as partes, tais como: Contratos de serviços de esterilização.

9) Gestão de risco dos processos.

10) Validação de processo.

11) Validação do processo de esterilização.

12) Manutenção de equipamentos, utilidades e edifício da fábrica (manutenção planejada e não planejada).

13) Limpeza e desinfecção.

14) Sistemas de monitorização, incluindo avaliação da viabilidade da introdução de métodos alternativos cientificamente sólidos que optimizem a detecção de contaminação ambiental.

15) Mecanismos de prevenção, incluindo análise de tendências, investigação detalhada, determinação da causa raiz, medidas correctivas e preventivas (CAPA) e a necessidade de ferramentas de investigação abrangentes.

16) Melhoria contínua.

2.6. A CCS deve considerar todos os aspectos do controlo de contaminação com revisão contínua e regular, a fim de actualizar adequadamente o sistema de qualidade farmacêutica. As mudanças nos sistemas em vigor devem ser avaliadas quanto a qualquer impacto na CCS antes e após a implementação.

2.7. O fabricante deve tomar todas as medidas e precauções necessárias para garantir a esterilidade dos produtos fabricados em suas instalações. Não se deve tomar toda a confiança na esterilidade ou em outros aspectos de qualidade em qualquer processo terminal ou teste de produto acabado.

### 3. Sistema da qualidade farmacêutica (PQS)

3.1 O fabrico de produtos estéreis é uma actividade complexa que requer controlos e medidas específicos para garantir a qualidade dos produtos fabricados. Consequentemente, o PQS do fabricante deve abranger e cumprir os requisitos específicos do fabrico de produtos estéreis e garantir que todas as actividades sejam eficazmente controladas para que o risco de contaminação microbiana, de partículas e de endotoxinas/pirogénios seja minimizado em produtos estéreis. Além dos requisitos detalhados do PQS do Guia de BPF, o PQS para o fabrico de produtos estéreis também deve garantir que:

- 1) Um sistema eficaz de gestão de risco seja integrado em todos os aspectos do ciclo de vida do produto, com o objectivo de minimizar a contaminação microbiana e garantir a qualidade dos produtos estéreis fabricados.
- 2) O fabricante tenha conhecimento e técnica profissional suficientes em relação aos produtos a fabricar e aos equipamentos, engenharia e métodos de fabrico que impactam a qualidade do produto.
- 3) Realizar a análise de causa raiz de falhas de procedimentos, processos ou equipamentos para identificar e compreender correctamente o risco para o produto, de modo a implementar medidas correctivas e preventivas adequadas.
- 4) A gestão de risco seja aplicada no desenvolvimento e manutenção da CCS, para identificar, avaliar, reduzir/eliminar (quando aplicável) e controlar os riscos de contaminação. A gestão de risco deve ser documentado e incluir a justificativa para as decisões tomadas em relação à redução de risco e aceitação de risco residual.
- 5) A administração de nível alta deve supervisionar eficazmente o estado de controlo em toda a instalação e ciclo de vida do produto. O resultado da gestão de risco deve ser revisto regularmente como parte da gestão contínua da qualidade, durante mudanças, no caso de um problema significativo emergente e durante a revisão regular da qualidade do produto.

6) Os processos relacionados ao acabamento, armazenamento e transporte de produtos estéreis não devem comprometer a qualidade do produto estéril. Os aspectos que devem ser considerados incluem: a integridade do recipiente, os riscos de contaminação e a prevenção de degradação, garantindo que os produtos sejam armazenados e mantidos de acordo com as condições de armazenamento do processo de registo.

7) As pessoas responsáveis pela certificação ou libertação de produtos estéreis devem ter acesso adequado às informações de fabrico e qualidade e possuir conhecimento e experiência adequados no fabrico de produtos estéreis e nos atributos críticos de qualidade relacionados. Isso é para permitir que essas pessoas identifiquem se os produtos estéreis foram fabricados de acordo com as especificações registadas e o processo aprovado e em conformidade com os requisitos de qualidade.

3.2 Todas as não conformidades, como falhas nos testes de esterilidade, anormalidades de monitorização ambiental ou desvios de procedimentos estabelecidos, devem ser adequadamente investigadas antes da certificação ou libertação do lote. A investigação deve determinar o impacto potencial da não conformidade na qualidade do processo e do produto e se outros processos ou lotes são potencialmente afectados. As razões de incluir ou excluir um produto ou lote do escopo da investigação devem ser claramente justificadas e registados.

#### 4. Edifício da fábrica

4.1 O fabrico de produtos estéreis deve ser realizado em salas limpas adequadas, cujo o acesso deve ser feito por meio de salas de vestuário que funcionem como antecâmaras. As salas limpas e as salas de vestuário devem ser mantidas em um padrão adequado de limpeza e serem fornecidas com ar que tenha passado por filtros de eficiência adequada. Os controlos e monitorizações devem ser cientificamente justificados e avaliar eficazmente o estado das condições ambientais das salas limpas, antecâmaras e passagens de transferência.

4.2 As diversas operações de preparação de componentes, preparação de produtos e enchimento devem ser realizadas com medidas adequadas de

separação técnica e operacional dentro da sala limpa ou instalação para prevenir misturas e contaminações.

4.3 Os Sistemas de Barreira de Acesso Restrito (RABS) ou isoladores são benéficos para garantir as condições requeridas e minimizar a contaminação microbiana causada por intervenções humanas directas na zona crítica. O seu uso deve ser documentado na CCS. Se quaisquer métodos foram adoptados para substituir RABS ou isoladores, os mesmos devem ser justificados.

4.4 Existem quatro graus de sala limpa/zona para o fabrico de produtos estéreis.

Grau A: A zona crítica para operações de alto risco (por exemplo, linha de processamento asséptico, zona de enchimento, acumuladora de tampas, embalagem primária aberta ou para fazer ligações assépticas sob a protecção do primeiro ar). Normalmente, tais condições são fornecidas por uma protecção de fluxo de ar localizado, como estações de trabalho de fluxo de ar unidirecional dentro de RABS ou isoladores. A manutenção do fluxo de ar unidirecional deve ser demonstrada e qualificada em toda a área de Grau A. A intervenção directa (por exemplo, sem a protecção da tecnologia de barreira e porta de luva) na área de Grau A pelos operadores deve ser minimizada pela concepção de fábrica, equipamentos, processos e procedimentos.

Grau B: Para a preparação e enchimento asséptico, esta é a sala limpa de fundo para o grau A (quando zona de grau A não é um isolador). As diferenças de pressão do ar entre o grau B e uma área adjacente devem ser continuamente monitorizadas. Salas limpas de grau inferior ao grau B podem ser consideradas quando a tecnologia de isolador é utilizada (*vide* n.º 4.20).

Grau C e D: Estas são salas limpas utilizadas para realizar etapas menos críticas no fabrico de produtos estéreis envasados de forma asséptica ou como fundo para isoladores. Elas também podem ser utilizadas para a preparação/enchimento de produtos esterilizados terminalmente (*vide* n.º 8 para detalhes específicos sobre actividades de esterilização terminal).

4.5 Em salas limpas e zonas críticas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis e sem falhas para minimizar o desprendimento ou acumulação de partículas ou micro-organismos.

4.6 Para reduzir a acumulação de poeira e facilitar a limpeza, não deve haver reentrâncias que sejam difíceis de limpar eficazmente, portanto, peitoril de janela, prateleiras, armários e equipamentos devem existir apenas onde realmente necessário. As portas devem ser concebidas para evitar reentrâncias que não possam ser limpas. Portas de correr podem ser indesejáveis por esse motivo.

4.7 Os materiais utilizados em salas limpas, tanto na construção quanto nos itens utilizados dentro da sala, devem ser seleccionados para minimizar a geração de partículas e permitir a aplicação repetida de agentes de limpeza, desinfetantes e esporicidas, se utilizados.

4.8 Os tetos devem ser concebidos e selados para evitar contaminação do espaço acima deles.

4.9 Os lava-loiças e drenos devem ser proibidos nas áreas de grau A e B. Em outras salas limpas, devem ser instalados interrupções de ar entre a máquina ou a lava-loça e os drenos. Os drenos em salas limpas de grau inferior devem ser equipados com sifões ou fecho hídrico para evitar o refluxo e devem ser limpos, desinfetados e mantidos regularmente.

4.10 A transferência de equipamentos e materiais para dentro e para fora das salas limpas e as zonas críticas é uma das maiores fontes potenciais de contaminação. Qualquer actividade com potencial para comprometer a limpeza das salas limpas ou da zona crítica deve ser avaliada e, se não puder ser eliminada, as medidas de controlo adequadas devem ser tomadas.

4.11 A transferência de materiais, equipamentos e componentes para as áreas de grau A ou B deve ser realizada por um processo unidirecional. Sempre que possível, os itens devem ser esterilizados e passados para essas áreas por meio de esterilizadores de dupla porta (por exemplo, por meio de uma autoclave de duas portas ou forno/túnel de depirogenação) selados na parede. Quando a esterilização na transferência dos itens não for possível, um procedimento que alcance o mesmo objectivo de não introduzir contaminação deve ser validado e implementado (por exemplo, uso de procedimento eficaz de desinfecção de transferência, sistemas de

transferência rápida ou interfaces para isoladores ou, um filtro bacteriano retentor para materiais gasosos ou líquidos). A remoção de itens das áreas de grau A e B (por exemplo, materiais, resíduos, amostras ambientais) deve ser realizada por um processo unidirecional separado. Se isso não for possível, a separação baseada no tempo do movimento (material de entrada/saída) por procedimento deve ser considerada e as medidas de controlo aplicadas para evitar a contaminação potencial de itens de entrada.

4.12 As antecâmaras devem ser concebidas e utilizadas para fornecer separação física e minimizar a contaminação microbiana e de partículas das diferentes áreas e devem ser estabelecidas para a movimentação de materiais e pessoal entre diferentes graus. Sempre que possível, as antecâmaras utilizadas para movimentação devem ser separadas das utilizadas para movimentação de material. Quando isso não for prático, a separação do movimento baseada em tempo (pessoal/material) por procedimento deve ser considerada. As antecâmaras devem ser eficazmente purgadas com ar filtrado para garantir que o grau da sala limpa seja mantido. O estágio final da antecâmara deve estar, no estado “em repouso”, no mesmo grau de limpeza (partículas viáveis e totais) da sala limpa. O uso de salas de vestuário separadas para entrar e sair da área de grau B é desejável. Quando isso não for prático, a separação de actividades baseada em tempo (entrada/saída) por procedimento deve ser considerada. Quando o CCS indicar que o risco de contaminação é alto, salas de vestuário separadas para entrar e sair das áreas de produção devem ser utilizadas. As antecâmaras devem ser concebidas da seguinte forma:

1) Antecâmaras de pessoal: áreas de limpeza cada vez mais elevadas utilizadas para a entrada de pessoal (por exemplo, da área D para a área C e para a área B). Em geral, as instalações de lavagem das mãos devem ser fornecidas na primeira fase das salas de vestuário e não nas salas de vestuário com acesso directo à área B.

2) Antecâmaras de material: utilizadas para transferência de materiais e equipamentos.

(1) Apenas as materiais e os equipamentos incluídos na lista aprovada e avaliados durante a validação do procedimento de transferência devem ser transferidos para as áreas A ou B via antecâmara ou escotilha de passagem. Equipamentos e materiais

(destinados a serem utilizados na área A) devem ser protegidos ao passar pela área B. Qualquer item não aprovado que precise ser transferido deve ser pré-aprovado como uma excepção. As medidas adequadas de avaliação e mitigação de risco devem ser aplicadas e registadas de acordo com o CCS do fabricante e devem incluir um procedimento específico de desinfecção e monitorização aprovado pela garantia de qualidade.

(2) As passagens de transferências devem ser concebidas para proteger o ambiente de grau superior, por exemplo, por meio da lavagem eficaz com o fornecimento de ar filtrado activo.

(3) A movimentação de material ou equipamento de áreas de grau inferior ou não classificadas para áreas limpas de grau superior deve ser sujeita à limpeza e desinfecção proporcional com o risco e em conformidade com o CCS.

4.13 As portas de entrada e saída das passagens de transferências e antecâmaras (para material e pessoal), não devem ser abertas simultaneamente. Para antecâmaras que realizam às áreas A e B, deve ser utilizado um sistema de intertravamento. Para antecâmaras que realizam às áreas C e D, um sistema de aviso visual ou sonoro deve ser, no mínimo, utilizado. Se for necessário manter o isolamento da área, um intervalo de tempo entre o fechamento e a abertura das portas intertravadas deve ser estabelecido e validado.

4.14 As salas limpas devem ser fornecidas com ar filtrado para manter a pressão positiva e o fluxo de ar equivalente ao ambiente circundante de grau inferior durante todas as condições operacionais e deve lavar a área eficazmente. As salas adjacentes de diferentes graus devem ter uma diferença de pressão de ar de no mínimo 10 Pascals (valor de orientação). Deve ser dada atenção especial à protecção da zona crítica. As recomendações sobre fornecimento e pressões de ar podem precisar de ser modificadas quando é necessário evitar a contaminação com determinados materiais (por exemplo, produtos patogénicos, altamente tóxicos ou radioactivos ou materiais virais ou bacterianos vivos). A modificação pode incluir antecâmaras com pressão positiva ou negativa para evitar que o material perigoso contamine as áreas circundantes. A descontaminação das instalações (por exemplo, salas limpas e sistemas de ar condicionado

(HVAC)) e o tratamento do ar que sai de uma área limpa podem ser necessários para algumas operações. Onde as medidas de protecção exigirem que o ar flua para uma zona crítica, a fonte de ar deve ser de uma área do mesmo ou maior grau de limpeza.

4.15 Os padrões de fluxo de ar dentro das salas e áreas limpas devem ser visualizados para demonstrar que não há entrada de áreas de grau inferior para áreas de grau superior e que o ar não vem de áreas menos limpas (como o chão) ou sobre operadores ou equipamentos que possam transferir contaminação para as áreas de grau superior. Quando o fluxo de ar unidirecional é exigido, os estudos de visualização devem ser realizados para determinar a conformidade (*vide* n.<sup>os</sup> 4.4 e 4.19). Quando os produtos fechados são transferidos para uma sala limpa adjacente de grau inferior por meio de um ponto de saída pequeno, os estudos de visualização do fluxo de ar devem demonstrar que o ar não entra das salas limpas de grau inferior para a área de grau B. Quando o movimento do ar demonstra um risco de contaminação da área limpa ou da zona crítica, as medidas correctivas, como melhorias na concepção, devem ser implementadas. Os estudos de visualização do fluxo de ar devem ser realizados tanto em repouso como em operação (por exemplo, simular intervenções do operador). As gravações de vídeo dos padrões de fluxo de ar devem ser mantidas. O resultado dos estudos de visualização do ar deve ser documentado e considerado ao estabelecer o programa de monitorização ambiental da instalação.

4.16 Os indicadores de diferenças de pressão do ar devem ser instalados entre as salas limpas e entre os isoladores e o seu fundo. Os pontos de regulação e a criticidade das diferenças de pressão do ar devem ser considerados dentro do CCS. As diferenças de pressão do ar identificadas como críticas devem ser monitorizadas e registadas continuamente. Um sistema de alarme deve ser implementado para instruir e alertar instantaneamente os operadores sobre qualquer falha no fornecimento de ar ou redução das diferenças de pressão do ar (abaixo dos limites estabelecidos para aqueles identificados como críticos). O sinal de alarme não deve ser ignorado sem avaliação e um procedimento deve estar disponível para esclarecer as medidas a serem tomadas quando um sinal de aviso é emitido. Quando os atrasos para os alarmes são configurados, estes devem ser avaliados e justificados dentro do CCS. Outras diferenças de pressão do ar devem ser monitorizadas e registadas em intervalos regulares.

4.17 As instalações devem ser concebidas para permitir a visualização das actividades de produção por fora das áreas de grau A e B (por exemplo, por meio da instalação de janelas ou câmeras remotas com visão completa da área e dos processos para permitir a observação e supervisão sem entrada). Este requisito deve ser considerado ao conceber novas instalações ou durante a renovação de instalações existentes.

#### Tecnologias de barreira

4.18 Os isoladores ou RABS que são tecnologias diferentes, e os processos relacionados, devem ser concebidos para fornecer protecção por meio da separação do ambiente de grau A do ambiente da sala circundante. Os perigos causados pela entrada e saída de itens durante o processo devem ser minimizados e apoiados por tecnologias de transferência de alta capacidade ou sistemas validados que evitem eficazmente a contaminação e sejam adequados para a tecnologia respectiva.

4.19 A concepção da tecnologia e dos processos utilizados deve garantir que as condições adequadas sejam mantidas na zona crítica para proteger o produto exposto durante as operações.

##### 1) Isoladores:

(1) A concepção de isoladores abertos deve garantir as condições de grau A com protecção por primeiro ar da zona crítica e fluxo de ar unidirecional que varre sobre e para fora dos produtos expostos durante o processo.

(2) A concepção de isoladores fechados deve garantir as condições de grau A com protecção adequada para produtos expostos durante o processo. O fluxo de ar pode não ser totalmente unidirecional em isoladores fechados onde operações simples são realizadas. No entanto, qualquer fluxo de ar turbulento não deve aumentar o risco de contaminação do produto exposto. Quando as linhas de produção são incluídas em isoladores fechados, as condições de grau A devem ser garantidas com protecção por primeiro ar da zona crítica e fluxo de ar unidirecional que varre sobre e para fora dos produtos expostos durante o processo.

(3) Os isoladores de pressão negativa só devem ser utilizados quando a contenção do produto for necessária (por exemplo, produtos radioactivos) e medidas especializadas de controlo de risco devem ser tomadas para garantir que a zona crítica não seja afectada.

## 2) RABS:

A concepção do RABS deve garantir as condições de grau A com fluxo de ar unidirecional e protecção por primeiro ar da zona crítica. Um fluxo positivo de ar da zona crítica para o ambiente circundante de suporte deve ser mantido.

4.20 O ambiente de fundo para isoladores ou RABS deve garantir que o risco de transferência de contaminação seja minimizado.

## 1) Isoladores:

(1) O ambiente de fundo para isoladores abertos deve corresponder, geralmente, a um mínimo de grau C. O ambiente de fundo para isoladores fechados deve corresponder a um mínimo de grau D. A decisão sobre a classificação do ambiente de fundo deve ser baseada em avaliação de risco e justificada no CCS.

(2) As considerações principais ao realizar a avaliação de risco para o CCS de um isolador devem incluir: o programa de biodescontaminação, a extensão da automação, o impacto das manipulações de luva que podem potencialmente comprometer a protecção do “primeiro ar” nos pontos críticos do processo, o impacto da potencial perda da integridade da barreira/luva, os mecanismos de transferência utilizados e actividades, como instalação ou manutenção, que possam exigir a abertura das portas antes da biodescontaminação final do isolador. Onde os riscos adicionais de processo são identificados, um grau mais elevado de ambiente de fundo deve ser considerado, a menos que adequadamente justificado no CCS.

(3) Os estudos de padrão de fluxo de ar devem ser realizados nas interfaces de isoladores abertos para demonstrar a ausência de entrada de ar.

## 2) RABS:

O ambiente de fundo para RABS utilizados para processo asséptico deve corresponder, no mínimo, ao grau B e os estudos de padrão de fluxo de ar devem ser realizados para demonstrar a ausência de entrada de ar durante intervenções, incluindo aberturas de porta, se aplicável.

4.21 Os materiais utilizados nos sistemas de luvas (para isoladores e RABS) devem ter resistência mecânica e química adequadas. A frequência de substituição das luvas deve ser definida no CCS.

### 1) Isoladores:

(1) Para isoladores, o teste de vazamento do sistema de luvas deve ser realizado por uma metodologia que demonstra adequadamente para a tarefa e criticidade. O teste deve ser realizado em intervalos definidos. Geralmente, a integridade das luvas deve ser testada com uma frequência mínima correspondente ao início e fim de cada lote ou campanha. Testes adicionais de integridade das luvas podem ser necessários dependendo da duração validada da campanha. A monitorização da integridade das luvas deve incluir uma inspecção visual após cada uso e após qualquer manipulação que possa afectar a integridade do sistema.

(2) Para actividades de processo asséptico manual em que são produzidos lotes correspondentes a unidade única ou pequenos, a frequência de verificação de integridade pode ser baseada em outros critérios, como o início e o fim de cada sessão de fabrico.

(3) O teste de integridade/vazamento dos sistemas de isolador deve ser realizado em intervalos definidos.

### 2) RABS:

Para RABS, as luvas utilizadas na área de grau A devem ser esterilizadas antes da instalação e esterilizadas ou eficazmente biodescontaminadas por um método validado antes de cada campanha de fabrico. Se expostas ao ambiente de fundo durante a operação, deve ser realizada a desinfecção por um método aprovado após cada

exposição. As luvas devem ser examinadas visualmente a cada uso, e o teste de integridade deve ser realizado em intervalos regulares.

4.22 Os métodos de descontaminação (limpeza e biodescontaminação, e quando aplicável inativação para materiais biológicos) devem ser adequadamente definidos e controlados. É essencial o processo de limpeza antes da etapa de biodescontaminação; quaisquer resíduos remanescentes podem inibir a eficácia do processo de descontaminação. Também deve ser fornecida evidência de que os agentes de limpeza e biodescontaminação utilizados não têm impacto adverso no produto produzido dentro do RABS ou isolador.

### 1) Para isoladores

O processo de biodescontaminação do interior deve ser automatizado, validado e controlado dentro de parâmetros de ciclo definidos e deve incluir um agente esporicida na forma adequada (por exemplo, forma gasosa ou vaporizada). As luvas devem ser adequadamente estendidas com os dedos separados para garantir o contacto total com o agente. Os métodos utilizados (limpeza e biodescontaminação esporicida) devem manter as superfícies internas e a zona crítica do isolador livres de microorganismos viáveis.

### 2) Para RABS

A desinfecção esporicida deve incluir a aplicação regular de um agente esporicida utilizando um método que tenha sido validado e demonstrado ser eficaz em todas as áreas das superfícies internas e garantir um ambiente adequado para o processo asséptico.

Qualificação das salas limpas e dos equipamentos de ar limpo.

4.23 Devem ser qualificados as salas limpas e os equipamentos de ar limpo, como as unidades de fluxo de ar unidirecional (UDAFs), RABS e isoladores, utilizados para o fabrico de produtos estéreis. Cada operação de fabrico requer um nível adequado de limpeza ambiental em condições dinâmicas, a fim de minimizar o risco de contaminação do produto ou materiais tratados. Devem ser mantidos os níveis adequados de limpeza nos estados “em repouso” e “em operação”.

4.24 As salas limpas e equipamentos de ar limpo devem ser qualificados por orientação técnica adequada. A qualificação de salas limpas (incluindo classificação) deve ser claramente diferenciada da monitorização ambiental dinâmica.

4.25 A qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo é o processo global de avaliar o nível de conformidade de uma sala limpa classificada ou equipamento de ar limpo para com o uso previsto. Como o parte dos requisitos de qualificação, a qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo deve incluir (quando relevante para a concepção/operação da instalação):

- 1) Os testes de vazamento e integridade do sistema de filtro instalado.
- 2) Os testes de fluxo de ar - volume e velocidade.
- 3) Os testes de diferencial de pressão do ar.
- 4) Os testes de direcção do fluxo de ar e sua visualização.
- 5) Os testes de contaminação microbiana do ar e da superfície.
- 6) Os testes de medição de temperatura.
- 7) Os testes de humidade relativa.
- 8) Os testes de recuperação.
- 9) Os testes de vazamento de contenção.

A referência para a qualificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo pode ser encontrada nas orientações técnicas aplicáveis e na série de normas ISO 14644.

4.26 A classificação de salas limpas é parte da qualificação de salas limpas e é um método de avaliar o nível de limpeza do ar em relação a uma especificação para uma sala limpa ou equipamento de ar limpo por meio da medição da concentração total de partículas. As actividades de classificação devem ser agendadas e realizadas a fim de evitar qualquer impacto na qualidade do processo ou do produto. Por exemplo, a classificação inicial deve ser realizada durante a simulação de operações e a reclassificação deve

ser realizada durante a simulação de operações ou durante a Simulação do Processo Asséptico (APS).

4.27 Para a classificação de salas limpas, deve ser medido o número total das partículas iguais ou maiores que 0,5 e 5  $\mu\text{m}$ . Estão especificados na Tabela 1 os limites máximos permitidos de concentração de partículas.

Tabela 1: Concentração máxima total de partículas permitida para as classificações

	Limite Máximo do Número Total de Partículas $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$		Limite Máximo do Número Total de Partículas $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$	
Grau	Em repouso	Em operação	Em repouso	Em operação
A	3520	3520	Não especificado <sup>(1)</sup>	Não especificado <sup>(1)</sup>
B	3520	352000	Não especificado <sup>(1)</sup>	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	Não predeterminado <sup>(2)</sup>	29300	não predeterminado <sup>(2)</sup>

UFC = Unidade Formadora de Colónia

(1) A classificação incluindo partículas de 5 $\mu\text{m}$  pode ser considerada quando indicada pelo CCS ou tendências históricas.

(2) Para o grau D, os limites em operação não são pré-determinados. O fabricante deve estabelecer limites em operação com base numa avaliação de risco e dados regulares.

4.28 Para a classificação da sala limpa, o número mínimo de pontos de amostragem e a sua posição podem ser encontrados na ISO 14644 Parte 1. Para a área de processo asséptico e o seu ambiente de fundo (áreas de grau A e B, respectivamente), os pontos de amostragem adicionais devem ser considerados e todas as áreas críticas de processamento, tais como o ponto de enchimento e nas entradas dos sistemas de fechamento, devem ser

avaliados. As localizações críticas de processamento devem ser determinadas por avaliação de risco documentada e pelo conhecimento do processo e das operações a serem realizadas na área.

4.29 A classificação da sala limpa deve ser realizada nos estados “em repouso” e “em operação”.

- 1) A definição do estado “em repouso” é a condição em que a instalação de todas as utilidades está concluída, incluindo qualquer HVAC funcional, e o principal equipamento de fabrico instalado conforme especificado, mas sem pessoal presente.
- 2) A definição do estado “em operação” é a condição em que a instalação da sala limpa está concluída, o sistema HVAC está totalmente operacional, o equipamento de fabrico está instalado e funcionando no modo operacional definido pelo fabricante com o número máximo de pessoal presente em realização ou simulando o trabalho operacional de rotina.
- 3) O limite total de partículas dados na Tabela 1 acima para o estado “em repouso” deve ser alcançado após um período de “recuperação” ao concluir as operações e as actividades de reconciliação/limpeza de linha. O período de “recuperação” (o valor de orientação menor do que 20 minutos) deve ser determinado e documentado durante a qualificação das salas. Se for interrompido durante a operação, deve ser cumprido nos procedimentos para restabelecer um estado qualificado de limpeza.

4.30 A velocidade do ar fornecida pelos sistemas de fluxo de ar unidirecional deve ser claramente justificada no protocolo de qualificação, incluindo a localização para a medição da velocidade do ar. A velocidade do ar deve ser concebida, medida e mantida para garantir que o movimento adequado do ar unidirecional forneça protecção do produto e dos componentes abertos na zona de trabalho (por exemplo, nas áreas onde são realizadas operações de alto risco e onde o produto e/ou componentes são expostos). Os sistemas de fluxo de ar unidirecional devem fornecer uma velocidade uniforme do ar na faixa de 0,36 a 0,54 m/s (valor de orientação) na zona de trabalho, a menos que seja justificado cientificamente no CCS.

Os estudos de visualização do fluxo de ar devem estar ligados com a medição da velocidade do ar.

4.31 O nível de contaminação microbiana das salas limpas deve ser determinado como parte da qualificação da sala limpa. O número de pontos de amostragem deve ser baseado numa avaliação de risco documentada, nos resultados obtidos durante a classificação da sala, nos estudos de visualização do ar e no conhecimento do processo e operações a serem realizadas na área. Os limites máximos de contaminação microbiana durante a qualificação para cada grau estão indicados na Tabela 2. A qualificação deve incluir tanto os estados “em repouso” quanto “em operação”.

Tabela 2: Nível máximo permitido de contaminação microbiana durante a qualificação

Grau	Amostra de AR UFC /m <sup>3</sup>	Placas de Sedimentação (diâmetro 90 mm) UFC/4 horas <sup>(1)</sup>	Placas de Contacto (diâmetro 55 mm) UFC/placa
A	Sem crescimento		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(1) As placas de sedimentação devem ser expostas durante toda a operação e trocadas conforme necessário após um máximo de 4 horas. O tempo de exposição deve ser baseado em estudos de recuperação e não deve permitir a dessecção do meio utilizado.

Nota 1: Todos os métodos indicados para um grau específico na tabela devem ser utilizados para qualificar a área daquele grau específico. Se algum método na tabela não for utilizado ou se métodos alternativos forem utilizados, a abordagem adoptada deve ser devidamente justificada.

Nota 2: A UFC é utilizada como unidade de limite em todo o documento. Se forem utilizadas as tecnologias diferentes ou novas que

apresentem resultados de maneira diferente da UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, quando possível, relacioná-los à UFC.

Nota 3: Para a qualificação do vestuário do pessoal, devem ser aplicados os limites dados para as placas de contacto e impressões de luvas na Tabela 6.

Nota 4: Os métodos de amostragem não devem apresentar um risco de contaminação para as operações de fabrico.

4.32 A requalificação de salas limpas e equipamentos de ar limpo deve ser realizada regularmente seguindo os procedimentos definidos. A requalificação deve incluir, no mínimo, os seguintes itens:

- 1) Classificação da sala limpa (concentração total de partículas).
- 2) Teste de integridade dos filtros terminais.
- 3) Medição do volume de ar.
- 4) Verificação da diferença de pressão do ar entre as salas.
- 5) Teste de velocidade do ar (Nota: Para os graus B, C e D, o teste de velocidade do ar deve ser realizado de acordo com uma avaliação de risco documentada como parte do CCS. No entanto, é necessário realizar o teste de velocidade do ar para as zonas de enchimento fornecidas com fluxo de ar unidirecional (por exemplo, no enchimento de produtos esterilizados terminalmente ou em áreas de fundo de grau A ou RABS). Para os graus com fluxo de ar não unidirecional, uma medição do teste de recuperação deve substituir o teste de velocidade).

O intervalo máximo de tempo para requalificação das áreas de graus A e B é de 6 meses.

O intervalo máximo de tempo para requalificação das áreas de graus C e D é de 12 meses.

Deve ser realizada uma requalificação adequada, contendo pelo menos os testes acima, após a conclusão de medidas correctivas tomadas para corrigir um equipamento ou instalação fora de conformidade ou após

alterações em equipamentos, instalações ou processos, conforme adequado. A significância de uma mudança deve ser determinada por meio do processo de gestão de mudanças. Os exemplos de mudanças incluem:

- 1) A interrupção do movimento do ar que afecte a operação da instalação.
- 2) A mudança na concepção da sala limpa ou nos parâmetros de configuração operacional do sistema HVAC.
- 3) A manutenção especial que afecte a operação da instalação (por exemplo, substituição de filtros terminais).

### Desinfecção

4.33 A desinfecção de salas limpas é particularmente importante. As salas devem ser limpas e desinfetadas minuciosamente de acordo com um programa escrito. Para garantir uma desinfecção eficaz, a limpeza prévia para remover a contaminação superficial deve ser realizada. Os programas de limpeza devem remover eficazmente os resíduos de desinfetantes. Mais de um tipo de agente desinfetante deve ser utilizado para garantir que eles tenham mecanismos de acção diferentes, e que o uso combinado seja eficaz contra bactérias e fungos. A desinfecção deve incluir o uso regular de um agente esporicida. A monitorização deve ser realizada regularmente para avaliar a eficácia do programa de desinfecção e detectar as alterações nos tipos de flora microbiana (por exemplo, os microorganismos resistentes ao regime de desinfecção actualmente utilizados).

4.34 O processo de desinfecção deve ser validado. Os estudos de validação devem demonstrar a adequação e eficácia dos desinfetantes na maneira específica em que são utilizados e no tipo de material de superfície onde são utilizados, ou material representativo, se justificado, e devem suportar os períodos de validade em uso das soluções preparadas.

4.35 Os desinfetantes e detergentes utilizados em áreas de grau A e B devem ser esterilizados. Os desinfetantes utilizados em graus C e D também devem ser esterilizados, quando determinado no CCS. Quando os desinfetantes e detergentes são diluídos/preparados pelo fabricante dos produtos estéreis, isso deve ser feito de maneira a evitar a contaminação e

eles devem ser monitorizados quanto à contaminação microbiana. As diluições devem ser armazenadas em recipientes previamente limpos (e esterilizados, quando aplicável) e devem ser armazenadas apenas pelo período especificado. Se os desinfetantes e detergentes são fornecidos “prontos para uso”, então os resultados dos certificados de análise ou conformidade podem ser aceitos, sujeitos à conclusão bem-sucedida de uma qualificação adequada do fornecedor.

4.36 Quando a fumigação ou desinfecção por vapor (por exemplo, peróxido de hidrogênio em fase de vapor) de salas limpas e superfícies associadas são utilizadas, a eficácia de todos agentes de fumigação e sistema de dispersão deve ser compreendida e validada.

## 5. Equipamentos

5.1 Uma descrição escrita e detalhada da concepção do equipamento deve estar disponível (incluindo diagramas de processo e instrumentação, se aplicável). Isso deve fazer parte do dossier de qualificação inicial e deve ser mantido actualizada.

5.2 Os requisitos de monitorização de equipamentos devem ser definidos nas “especificações de requisitos do utilizador” no início do desenvolvimento e confirmados durante o processo da qualificação. Os eventos de alarme nos processos e equipamentos devem ser reconhecidos e as suas tendências devem ser avaliadas. A frequência com que os alarmes são avaliados deve ser determinada com base na sua criticidade (com alarmes críticos revistos imediatamente)

5.3 Na medida do possível, os equipamentos, acessórios e serviços de apoio devem ser concebidos e instalados de modo que as operações, manutenções e reparos possam ser realizados fora da sala limpa. Se a manutenção tiver de ser realizada na sala limpa e os padrões necessários de limpeza ou assepsia não puderem ser mantidos, então devem ser consideradas as precauções, como restringir o acesso à área de trabalho ao pessoal designado, e estabelecer protocolos de trabalho e procedimentos de manutenção claros. Também deve ser considerada limpeza adicional, desinfecção e monitorização ambiental. Caso seja necessária a esterilização do equipamento, esta deve ser realizada, sempre que possível, após a reconstituição completa.

5.4 O processo de limpeza deve ser validado para ser capaz de:

- 1) Remover qualquer resíduo ou fragmento que prejudique a eficácia do agente desinfetante utilizado.
- 2) Minimizar a contaminação química, microbiana e de partículas do produto durante o processo e antes da desinfecção.

5.5 Para os processos assépticos, as partes em contacto directo e indirecto com o produto devem ser esterilizadas. As partes em contacto directo com o produto são aquelas por onde o produto passa, como agulhas de enchimento ou bombas. As partes em contacto indirecto com o produto são as partes do equipamento que não entram em contacto com o produto, mas podem entrar em contacto com outras superfícies esterilizadas, cuja a sua esterilidade é fundamental para a esterilidade do todo o produto (por exemplo, itens esterilizados, como acumuladoras de tampas e rolhas e componentes esterilizados).

5.6 Todos os equipamentos, como esterilizadores, sistemas de tratamento de ar (incluindo filtragem de ar) e sistemas de água, devem ser qualificados, monitorizados e ter manutenção programada. Após a conclusão da manutenção, o seu retorno ao uso deve ser aprovado.

5.7 Quando for realizada a manutenção não programada de equipamentos críticos para a esterilidade do produto, uma avaliação do impacto potencial na esterilidade do produto deve ser realizada e registada.

5.8 Uma correia transportadora não deve passar por uma divisória entre uma área de Grau A ou B e uma área de processo com menor grau de limpeza do ar, a menos que a correia seja continuamente esterilizada (por exemplo, em um túnel de esterilização)

5.9 Os contadores de partículas, incluindo tubo de amostragem, devem ser qualificados. As especificações recomendadas pelo fabricante devem ser consideradas para o diâmetro do tubo e o raio de curvatura. O comprimento do tubo deve ser normalmente menor que 1 metro, a menos que seja justificado, e o número de curvas deve ser minimizado. Os contadores de partículas portáteis com um tubo de amostragem de curto comprimento devem ser utilizados para fins de classificação de limpeza. As cabeças de amostragem isocinéticas devem ser utilizadas em sistemas de

fluxo de ar unidirecional. Estas devem ser orientadas adequadamente e posicionadas o mais próximo possível do local crítico para garantir que as amostras sejam representativas.

## 6. Utilidades

6.1 A natureza e a extensão das medidas de controlo utilizadas nos sistemas das utilidades devem ser proporcionais aos riscos de qualidade do produto relacionado às utilidades. O impacto deve ser determinado por meio de avaliação de risco e documentado como parte do CCS.

6.2 Em geral, as utilidades de maior risco são aquelas que:

- 1) Entram directamente em contacto com o produto, como água para lavagem e enxágue, gases e vapor para esterilização;
- 2) Entram em contacto com materiais que se tornarão parte do produto;
- 3) Entram em contacto com superfícies que entram em contacto com o produto;
- 4) Afectam directamente o produto de outras maneiras.

6.3 As utilidades devem ser concebidas, instaladas, qualificadas, operadas, mantidas e monitorizadas de forma a garantir que o sistema de utilidades funcione conforme o esperado.

6.4 Os resultados de parâmetros críticos e atributos críticos da qualidade de utilidades de alto risco devem ser submetidos a análise de tendência regular para garantir que as capacidades do sistema permaneçam adequadas.

6.5 Os registos de instalação do sistema de utilidades devem ser mantidos ao longo do ciclo de vida do sistema. Esses registos devem incluir desenhos e diagramas esquemáticos actualizados, listas de materiais de construção e especificações do sistema. Normalmente, as informações importantes incluem:

- 1) Direcção do fluxo da tubagem, inclinação, diâmetro e comprimento;
- 2) Detalhes do tanque e reator;

3) Válvulas, filtros, instalações de drenagem, pontos de amostragem e de consumo.

6.6 Tubagem, tubos e outras utilidades não devem estar localizados em salas limpas. Se for inevitável, estes devem ser instalados de modo que não criem recessos, aberturas não seladas e superfícies difíceis de limpar. A instalação deve permitir a limpeza e desinfecção da superfície externa das tubulações.

### Sistemas de água

6.7 As instalações de tratamento de água e os sistemas de distribuição devem ser concebidos, construídos, instalados, comissionados, qualificados, monitorizados e mantidos para evitar contaminação microbiológica e garantir uma fonte fiável de água com qualidade adequada. Devem ser tomadas medidas para minimizar o risco de presença de partículas, contaminação e proliferação microbiana, bem como endotoxina/pirogénio (por exemplo, inclinação dos tubos para fornecer drenagem completa e evitar pernas mortas). Quando os filtros estão incluídos no sistema, atenção especial deve ser dada à sua monitorização e manutenção. A água produzida deve estar em conformidade com a monografia actual da Farmacopeia relevante.

6.8 Os sistemas de água devem ser qualificados e validados para manter os níveis adequados de controlo físico, químico e microbiológico, tendo em conta os efeitos da variação sazonal.

6.9 O fluxo de água deve permanecer turbulento nos tubos de sistemas de distribuição de água para minimizar o risco de adesão microbiana e subsequente formação de biofilme. O fluxo deve ser determinado durante a qualificação e ser monitorizada diariamente.

6.10 A água para injecção (WFI) deve ser preparada com água que atenda às especificações definidas durante o processo de qualificação, e armazenada e distribuída de maneira que minimize o risco de crescimento microbiano (por exemplo, por circulação constante a uma temperatura acima de 70°C). A WFI deve ser produzida por destilação ou por um processo de purificação equivalente à destilação. Isso pode incluir a osmose reversa combinada com outras técnicas adequadas, como electrodeionização (EDI), ultrafiltração ou nanofiltração.

6.11 Quando os tanques de armazenamento de WFI são equipados com filtros hidrofóbicos de ventilação retentores de bactérias, os filtros não devem ser fonte de contaminação e a integridade do filtro deve ser testada antes da instalação e após o uso. Devem ser tomadas medidas de controlo para evitar a formação de condensação no filtro (por exemplo, por aquecimento)

6.12 Para minimizar o risco de formação de biofilme, a esterilização, limpeza, desinfecção ou regeneração de sistemas de água devem ser realizadas de acordo com um cronograma predeterminado e como medida correctiva após resultados fora do limite ou da especificação. A desinfecção de um sistema de água com produtos químicos deve ser seguida por um procedimento de enxágue/lavagem validado. Os testes de qualidade da água devem ser realizados após a desinfecção/regeneração. Os resultados do teste químico devem ser aprovados antes que o sistema de água seja devolvido ao uso e os resultados microbiológicos (endotoxina, se aplicável) verificados e aprovados de acordo com a especificação antes que os lotes fabricados pelo sistema sejam considerados certificados ou libertados.

6.13 A monitorização química e microbiológica regular dos sistemas de água deve ser realizada para garantir que a água continue a atender aos requisitos da farmacopeia. Os níveis de alerta devem ser baseados nos dados de qualificação inicial e, posteriormente, reavaliados regularmente com base nos dados obtidos durante requalificações subsequentes, monitorização de rotina e investigações. A revisão dos dados de monitorização contínuo deve ser realizada para identificar qualquer tendência adversa no desempenho do sistema. Os programas de amostragem devem refletir os requisitos do CCS e devem incluir todas as saídas e pontos de uso, em um intervalo especificado, para garantir que amostras representativas de água sejam obtidas para análise regular. Os planos de amostragem devem ser baseados nos dados de qualificação, devem considerar os locais de amostragem potencialmente piores e devem garantir que pelo menos uma amostra representativa seja incluída todos os dias da água que é utilizada para processos de fabrico.

6.14 Os desvios anormais dos limites de alerta devem ser documentados e revistos, incluindo uma investigação para determinar se o desvio é um evento único (independente) ou se os resultados indicam uma tendência adversa ou deterioração do sistema. Cada desvio do limite de acção deve

ser investigada para determinar as prováveis causas raiz, qualquer impacto potencial na qualidade dos produtos e nos processos de fabrico devido ao uso da água do processo.

6.15 Os sistemas de WFI devem incluir sistemas de monitorização contínua, como o Carbono Orgânico Total (TOC) e condutividade, pois esses podem fornecer uma melhor indicação do desempenho geral do sistema do que amostragem discreta. As localizações dos sensores devem ser baseadas em risco.

#### Vapor utilizado como agente de esterilização directa

6.16 A água de alimentação de um gerador de vapor puro (vapor limpo) deve ser adequadamente purificada. Os geradores de vapor puro devem ser concebidos, qualificados e operados de maneira a garantir que a qualidade do vapor produzido atenda a níveis químicos e de endotoxina definidos.

6.17 O vapor utilizado como agente de esterilização directa deve ser de qualidade adequada e não deve conter aditivos em níveis que possam causar contaminação de produtos ou equipamentos. Para um gerador que fornece vapor puro utilizado para a esterilização directa de materiais ou superfícies de contacto com o produto (por exemplo, carga de autoclave de artigos duros e porosos), a água condensada do vapor deve atender à monografia actual para água para injecção (WFI) da Farmacopeia relevante (o teste microbiano não é obrigatório para a água condensada do vapor). Um plano de amostragem adequado deve ser desenvolvido para garantir que a amostra para análise é recolhida regularmente. A amostra deve ser representativa do vapor puro utilizado. Outros aspectos da qualidade do vapor puro utilizado para esterilização devem ser avaliados regularmente de acordo com os parâmetros. Esses parâmetros devem incluir os seguintes (a menos que justificado de outra forma): gases não condensáveis, valor de secura (fracção de secura) e valor de superaquecimento.

#### Sistemas de gases e vácuo

6.18 Os gases que entram em contacto directo com o produto/superfícies do recipiente interna devem possuir uma qualidade química, de particulados e microbiana adequada. Todos os parâmetros relevantes, incluindo o teor de óleo e de água, devem ser especificados, tendo em conta o uso e o tipo de gás, a concepção do sistema de geração de gás e, se aplicável, estar em

conformidade com a monografia actual da Farmacopeia relevante ou com o requisito de qualidade do produto.

6.19 Os gases utilizados em processos assépticos devem ser filtrados através de um filtro de grau esterilizante (com tamanho nominal de poro máximo de 0,22 µm) no ponto de uso. Se o filtro for utilizado por lote de produto (por exemplo, para a filtração de gás utilizado para sobreposição de produtos preenchidos de forma asséptica) ou como filtro de ventilação de recipiente de produto, o filtro deve ser realizado o teste de integridade e os resultados revistos como parte do processo de certificação/libertaçāo do lote. Qualquer tubulação ou linha de transferência localizada após o último filtro de grau esterilizante deve ser esterilizada. Quando os gases são utilizados no processo, a monitorização microbiana do gás deve ser realizada regularmente no ponto de uso.

6.20 Se o refluxo dos sistemas de vácuo ou pressão representar um risco potencial ao produto, deve haver mecanismo para impedir o refluxo quando o sistema de vácuo ou pressão é desligado.

#### Sistemas de aquecimento, de arrefecimento e hidráulicos

6.21 As principais partes de equipamento relacionadas com sistemas hidráulicos, de aquecimento e de arrefecimento devem, sempre que possível, ser instaladas fora da sala de enchimento. Devem ser implementados os controlos adequados para conter qualquer derramamento ou contaminação cruzada associados aos fluidos do sistema.

6.22 Quaisquer vazamentos no sistema que apresentem um risco para o produto devem ser detectáveis (por exemplo, um sistema de indicação de vazamento).

### 7. Pessoal

7.1 O fabricante deve garantir que existe um número suficiente de pessoal, adequado e devidamente qualificado, treinado e experiente no fabrico e teste de produtos estéreis e quaisquer tecnologias de fabrico específicas utilizadas nas operações de fabrico do local.

7.2 Apenas o número mínimo necessário de pessoal deve estar presente em salas limpas. O número máximo de operadores em salas limpas deve ser

determinado, documentado e considerado durante as actividades como qualificação inicial e Simulação do Processo Asséptico (SPA), para garantir que a esterilidade não seja afectada.

7.3 Todo o pessoal, incluindo aqueles que realizam limpeza, manutenção, monitorização e aqueles que entram nas salas limpas, deve receber formação regular, qualificação da vestuário e avaliação em disciplinas relevantes para o fabrico correcto de produtos estéreis. Esta formação deve incluir os elementos básicos de microbiologia e higiene (com um foco específico em práticas de sala limpa), controlo de contaminação, técnicas assépticas e protecção de produtos estéreis (para os operadores que entram em salas limpas de grau B ou intervêm em grau A), incluindo as potenciais implicações de segurança para o paciente se o produto não for estéril. O nível de formação deve ser baseado na criticidade da função e de área de trabalho.

7.4 O pessoal que entra nas áreas de grau A e B deve receber formação de vestuário asséptico e comportamentos assépticos. A conformidade com os procedimentos de vestuário asséptico deve ser confirmada por avaliação e reavaliação regular pelo menos anualmente, e deve incluir avaliação visual e microbiana nos dedos enluvados, antebraços, peito e capuz (máscara facial/testa). (*vide* n.º 9.30 para os limites esperados) O acesso não supervisionado às áreas de grau A e grau B, onde as operações assépticas são ou serão realizadas, deve ser restrito a pessoal devidamente qualificado, que tenha passado na avaliação de vestuário e participado de uma Simulação do Processo Asséptico (SPA) bem-sucedida.

7.5 O pessoal não qualificado não deve entrar em salas limpas de Grau B ou em operação de Grau A. Se necessário em casos excepcionais, os fabricantes devem estabelecer procedimentos escritos que descrevam o processo pelo qual o pessoal não qualificado é levado às áreas de Grau B e A. O pessoal qualificado pela fabricante deve supervisionar o pessoal não qualificado durante as suas actividades e avaliar o impacto dessas actividades na limpeza da área. O acesso por essas pessoas deve ser avaliado e registado de acordo com o Sistema de Qualidade Farmacêutico (PQS).

7.6 Deve haver os sistemas para a desqualificação de pessoal a trabalhar ou ter entrada não supervisionada em salas limpas, com base na avaliação

contínua ou na identificação de uma tendência adversa no programa de monitorização de pessoal ou na falha da Simulação do Processo Asséptico (SPA) em que o pessoal participa. Uma vez desqualificado, a nova formação e a requalificação devem ser concluídas antes de permitir que o operador tenha qualquer envolvimento adicional em práticas assépticas. Para operadores que entrem em salas limpas de grau B ou realizem intervenção em grau A, esta requalificação deve incluir a consideração de participação numa Simulação do Processo Asséptico (SPA) bem-sucedida.

7.7 Os altos padrões de higiene e limpeza pessoal são essenciais para evitar a dissipação excessiva de partículas ou o aumento do risco de introdução de contaminação microbiana. O pessoal envolvido no fabrico de produtos estéreis deve ser instruído para relatar quaisquer condições de saúde ou doenças específicas que possam causar na emissão de números ou tipos anormais de contaminantes, excluindo-os assim das salas limpas. As condições de saúde e as medidas a serem tomadas em relação ao pessoal que possa introduzir um risco microbiano indevido devem ser determinadas pela pessoa competente designada e descritas nos procedimentos.

7.8 O pessoal que tenha estado envolvido no processamento de materiais de tecido humano ou animal ou de culturas de microrganismos, diferentes daqueles utilizados no processo de fabrico actual ou qualquer actividade que possa ter impacto negativo na qualidade (por exemplo, contaminação microbiana), não deve entrar nas áreas limpas, a menos que sejam claramente definidos os procedimentos efectivos de descontaminação e entrada, que devem ser registados e documentados.

7.9 Os relógios, cosméticos, joias, telemóveis e outros artigos não essenciais não devem ser permitidos nas áreas limpas. Os dispositivos electrónicos utilizados em salas limpas, como telemóveis e tablets, fornecidos pelo fabricante exclusivamente para o uso em salas limpas, podem ser aceitáveis se concebidos adequadamente para cumprir os requisitos de limpeza e desinfecção do nível de limpeza em que são utilizados. O uso e desinfecção destes equipamentos devem ser incluídos no CCS.

7.10 O processo de vestiário e lavagem de mãos para acesso a sala limpa deve seguir um procedimento escrito e deve ser concebido para minimizar

a contaminação da roupa limpa ou a introdução de contaminantes nas áreas limpas.

7.11 O vestuário de trabalho e a sua qualidade devem ser consistentes com o processo e o grau da área de trabalho. Deve ser utilizado de forma a proteger o produto de contaminações. Quando o tipo de vestuário seleccionado for necessário para fornecer protecção ao operador do produto, não deve ser comprometida a protecção do produto contra contaminação. Os vestuários devem ser verificados visualmente quanto à limpeza e integridade antes e após o vestuário. A integridade do vestuário também deve ser verificada na saída. Para os vestuários e óculos de protecção esterilizados, deve-se ter atenção especial para garantir que tenham sido submetidas ao processo de esterilização, estejam dentro do tempo de guarda pós esterilização especificado e que a embalagem seja inspecionada visualmente para garantir que está íntegra antes do uso. Os vestuários reutilizáveis (incluindo os óculos de protecção) devem ser substituídos se algum dano for identificado, ou numa frequência definida que é determinada durante os estudos de qualificação. A qualificação dos vestuários deve ter em conta todos os requisitos necessários de teste de vestuário, incluindo os danos aos vestuários que podem não ser identificados apenas pela inspecção visual.

7.12 O vestuário deve ser seleccionado para limitar a dissipação de partículas devida ao movimento dos operadores.

7.13 As descrições do vestuário necessária para cada grau de limpeza são os seguintes:

1) Grau B (incluindo a entrada/as intervenções em áreas de grau A): Deve-se vestir roupas dedicadas ao uso sob um traje esterilizado antes do processo de vestuário. (*vide* n.º 7.14). As luvas esterilizadas, adequadas, sem pó, de borracha ou plástico devem ser utilizadas durante o uso de roupas esterilizadas. Um protector estéril para a cabeça deve fechar todo o cabelo (incluindo os pelos faciais) e, se separado do restante da roupa, deve ser colocado por dentro da gola do traje estéril. Devem ser utilizadas a máscara facial estéril e a cobertura ocular estéril (por exemplo, óculos de protecção) para cobrir e fechar toda a pele facial e evitar a queda de gotículas e partículas. Deve ser utilizado o calçado estéril adequado (por exemplo, botas longas). As

pernas das calças devem ser colocadas dentro do calçado. As mangas da roupa devem ser colocadas num segundo par de luvas estéreis utilizadas sobre o par utilizado durante o vestuário. As roupas de protecção devem minimizar a eliminação de fibras ou partículas e reter as partículas eliminadas pelo corpo. A eficiência de eliminação e de retenção de partículas das roupas devem ser avaliadas durante a qualificação da roupa. As roupas devem ser embaladas e dobradas de forma a permitir que os operadores vistam a roupa sem contacto com a superfície externa da roupa e para evitar que a roupa entre em contacto com o chão.

2) Grau C: Os cabelos, rostos, e barbas devem ser cobertos. Deve-se vestir um traje de uma ou duas peças, com punhos apertados, alto no pescoço e sapatos desinfetados ou coberturas de sapatos. Essas roupas devem minimizar a queda de fibras e partículas.

3) Grade D: Os cabelos, rostos, e barbas devem ser cobertos. Deve-se vestir um traje de protecção geral e sapatos desinfetados ou com coberturas de sapatos. Devem ser tomadas medidas adequadas para evitar qualquer entrada de contaminantes do exterior na área limpa.

4) O uso adicional de luvas e máscara facial pode ser necessário em áreas de grau C e D ao realizar actividades com riscos de contaminação definidos pelo CCS.

7.14 A preparação de vestuário em salas limpas deve ser realizada em vestiários com um grau de limpeza adequada para garantir que a limpeza de traje seja mantida. As roupas externas, incluindo meias (excepto a roupa íntima pessoal), não devem ser trazidas para as salas de vestuário que levam directamente às áreas de grau B e C. Para os graus B e C, deve-se utilizar trajes de protecção de uma ou duas peças que cubram todo o comprimento dos braços e das pernas, e meias que cubram os pés antes de entrar nos vestiários. As roupas e as meias de trabalho não devem representar risco de contaminação para a área de vestuário ou para os processos de fabrico.

7.15 Cada operador deve vestir roupas de protecção limpos e esterilizados de tamanho adequado sempre que entrar em áreas de grau B ou A (incluindo coberturas para os olhos e máscaras). O período máximo de uso do traje

esterilizado antes da substituição durante um turno deve ser definido como parte da qualificação das roupas.

7.16 As luvas devem ser regularmente desinfetadas durante as operações. As roupas e as luvas devem ser substituídas imediatamente se ficarem danificadas e apresentarem qualquer risco de contaminação do produto.

7.17 As roupas reutilizáveis utilizadas em áreas limpas devem ser lavadas numa lavandaria adequadamente segregada das operações de produção, utilizando um processo qualificado que garanta que as roupas não sejam danificadas ou contaminadas por fibras ou partículas durante o processo de lavagem repetido. As instalações da lavandaria não devem introduzir risco de contaminação ou de contaminação cruzada. O manuseamento e uso inadequados das roupas podem danificar as fibras e aumentar o risco de dissipação de partículas. Após a lavagem e antes da embalagem, as roupas devem ser inspeccionadas visualmente quanto a danos e limpeza visual. Os processos de gestão de roupas devem ser avaliados e determinados como parte do programa de qualificação de roupas e devem incluir um número máximo de ciclos de lavagem e esterilização.

7.18 As actividades em áreas limpas que não são críticas para os processos de produção devem ser mantidas ao mínimo, especialmente quando são realizadas as operações assépticas. O movimento de pessoal deve ser lento, controlado e ordenada para evitar a dissipação excessiva de partículas e organismos devido a uma actividade excessivamente vigorosa. Os operadores que realizam operações assépticas devem seguir a técnica asséptica durante todo o processo para evitar as mudanças no fluxo de ar que possam introduzir ar de qualidade inferior na zona crítica. O movimento adjacente à zona crítica deve ser restrito e a obstrução do caminho do fluxo de ar unidirecional (primeiro ar) deve ser evitada. Uma revisão dos estudos de visualização do fluxo de ar deve ser considerada como parte do programa de formação.

## 8. Produção e técnicas de produção específicas

### Produtos esterilizados terminalmente

8.1 A preparação de componentes e materiais deve ser realizada pelo menos na sala limpa de Grau D para limitar o risco de contaminação microbiana, endotoxina/pirogénio e de partículas, de modo que o produto seja adequado

para esterilização. Quando o produto apresentar alto ou anormal risco de contaminação microbiana (por exemplo, o produto suporta activamente o crescimento microbiano, o produto tem que ficar aguardado por longos períodos antes do enchimento ou o produto não é processado principalmente em recipientes fechados), a preparação deve ser realizada pelo menos num ambiente de Grau C. A preparação de pomadas, cremes, suspensões e emulsões deve ser realizada pelo menos num ambiente de Grau C antes da esterilização terminal.

8.2 Os recipientes e componentes de embalagem primária devem ser limpos utilizando processos validados para garantir que a contaminação por partículas, endotoxina/pirogénio e carga microbiana seja controlada adequadamente.

8.3 O enchimento de produtos esterilizados terminalmente deve ser realizado pelo menos num ambiente de Grau C.

8.4 Quando o CCS identificar que o produto apresenta um risco anormal de contaminação a partir do ambiente, por exemplo, a operação de enchimento é lenta, os recipientes têm gargalo largo ou ficam expostos por mais do que alguns segundos antes do fechamento, o produto deve ser enchido em ambiente de Grau A com pelo menos um ambiente circundante de Grau C.

8.5 O processamento da solução a granel deve incluir uma etapa de filtração com um filtro retentor de microorganismos, quando possível, para reduzir os níveis de biocarga e partículas antes do enchimento nos recipientes do produto final, e deve haver um tempo máximo permitido entre a preparação e o enchimento.

8.6 Exemplos de operações a serem realizadas em cada grau estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Exemplos de operações e níveis de limpeza para a preparação e processamento de produtos esterilizados terminalmente

Grau A	- Enchimento de produtos de alto risco.
Grau C	- Preparação de soluções de alto risco. - Enchimento de produtos.

Grau D	- Preparação de soluções e componentes para posterior enchimento.
-----------	--

### Preparação e processamento asséptico

8.7 O processo asséptico deve ser claramente definido. Os riscos associados ao processo asséptico e quaisquer requisitos associados devem ser identificados, avaliados e controlados adequadamente. O CCS do estabelecimento deve definir claramente os critérios de aceitação para esses controlos, requisitos de monitorização e a revisão de sua eficácia. Os métodos e procedimentos para controlar estes riscos devem ser descritos e implementados. Os riscos residuais aceitos devem ser documentados formalmente.

8.8 Precauções devem ser tomadas para minimizar a contaminação microbiana, endotoxinas/pirogénios e de partículas, de acordo com o CCS do estabelecimento, durante a preparação do ambiente asséptico, durante todas as etapas de processamento (incluindo as etapas antes e depois da esterilização do produto a granel) e até que o produto seja selado no seu recipiente final. A presença de materiais facilmente gera partículas e fibras deve ser minimizada em salas limpas.

8.9 Quando possível, deve-se considerar o uso de equipamentos como RABS, isoladores ou outros sistemas para reduzir a necessidade de intervenções críticas na área de grau A e minimizar o risco de contaminação. Através de robots e processos automáticos também podem ser consideradas para eliminar intervenções críticas directas humanas (por exemplo, túnel de ar quente, liofilizador de carregamento automatizado, esterilização no local).

8.10 Exemplos de operações a serem realizadas em cada grau ambiental estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Exemplos de operações e níveis de limpeza para a preparação e processamento de produtos esterilizados

Grau A	- Montagem asséptica de equipamentos de enchimento. - Ligações feitas em condições assépticas (onde as
--------	--

	<p>superfícies de contacto do produto esterilizadas são expostas) que estão após o filtro final esterilizante. Estas ligações devem ser esterilizadas por vapor no local sempre que possível.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formulação e mistura asséptica.</li> <li>- Reposição de produtos a granel estéreis, recipientes e tampas.</li> <li>- Remoção e arrefecimento de itens não protegidos (por exemplo, sem embalagem) de esterilizadores.</li> <li>- Estadiamento e transporte de componentes de embalagem primária estéreis na linha de enchimento asséptico enquanto não embalados.</li> <li>- Enchimento asséptico, fechamento de recipientes, como ampolas, fechamento de frascos, transferência de frascos abertos ou parcialmente tampados.</li> <li>- Carregamento de um liofilizador.</li> </ul>
Grau B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suporte circundante para grau A (quando não está dentro do isolador).</li> <li>- Transporte ou estadiamento, desde que protegido do ambiente circundante, de equipamentos, componentes e itens auxiliares para introdução na área de grau A.</li> </ul>
Grau C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preparação de soluções a serem filtradas, incluindo amostragem e distribuição.</li> </ul>
Grau D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limpeza de equipamentos.</li> <li>- Manuseamento de componentes, equipamentos e acessórios após a limpeza.</li> <li>- Montagem asséptica sob fluxo de ar filtrado por HEPA de componentes, equipamentos e acessórios limpos antes da esterilização.</li> <li>- Montagem de Sistemas de Uso Único (SUS) fechados e esterilizados, utilizando dispositivo de ligação estéril intrínseco.</li> </ul>

8.11 Para produtos estéreis nos quais a formulação final não pode ser filtrada, deve-se considerar o seguinte:

- 1) Todos os equipamentos de contacto com o produto e os componentes deste devem ser esterilizados antes do uso.
- 2) Todos os produtos intermédios ou matérias-primas devem ser esterilizados e adicionados de forma asséptica.
- 3) Soluções a granel ou produtos intermédios devem ser esterilizados.

8.12 O desembrulhamento, a montagem e a preparação de equipamentos esterilizados, componentes e itens acessórios com contacto directo ou indirecto com o produto devem ser tratados como um processo asséptico e realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B. A preparação da linha de enchimento e o enchimento do produto estéril devem ser tratados como um processo asséptico e realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B. Quando um isolador é utilizado, o fundo deve estar em conformidade com n.<sup>º</sup> 4.20.

8.13 A preparação e o enchimento de produtos estéreis, como pomadas, cremes, suspensões e emulsões, devem ser realizados na área de grau A com um ambiente circundante de grau B quando o produto e os componentes estão expostos ao ambiente e o produto não é posteriormente filtrado (através de filtro de grau esterilizante) ou esterilizado terminalmente. Quando um isolador ou RABS é utilizado, o ambiente circundante deve estar em conformidade com n.<sup>º</sup> 4.20.

8.14 As ligações assépticas devem ser realizadas na área de grau A com um ambiente circundante de grau B, a menos que sejam posteriormente esterilizadas no local ou efectuadas com dispositivos de ligação estéril intrínseco estéreis que minimizem qualquer contaminação potencial a partir do ambiente imediato. Dispositivos de ligação estéril intrínseco devem ser concebidos para mitigar o risco de contaminação. Quando um isolador é utilizado, o ambiente circundante deve estar em conformidade com n.<sup>º</sup> 4.20. As ligações assépticas devem ser avaliadas adequadamente e a sua eficácia verificada. Para os requisitos de dispositivos de ligação estéril intrínseco, *vide* n.<sup>os</sup> 8.129 e 8.130.

8.15 As manipulações assépticas (incluindo dispositivos de ligação não estéril intrínseco) devem ser minimizadas por meio de concepções de design, como seja por equipamentos pré-montados e esterilizados. Sempre

que possível, os condutos e equipamentos de contacto com o produto devem ser pré-montados e esterilizados no local.

8.16 Deve haver uma lista autorizada de intervenções permitidas e qualificadas, tanto inerentes quanto correctivas, que possam ocorrer durante a produção (*vide* n.º 9.34). As intervenções devem ser cuidadosamente concebidas para garantir que o risco de contaminação do ambiente, do processo e do produto seja eficazmente minimizado. O processo de concepção das intervenções deve incluir a consideração de qualquer impacto sobre os fluxos de ar e as superfícies e produtos críticos. Soluções através de obras de engenharia devem ser utilizadas sempre que possível para minimizar a incursão de operadores durante a intervenção. A técnica asséptica deve ser observada em todos os momentos, incluindo a utilização adequada de ferramentas estéreis para manipulações. Os procedimentos que listam os tipos de intervenções inerentes e correctivas e como realizá-las devem ser primeiramente avaliados por gestão de riscos e Simulações do Processo Asséptico (SPA), e devem ser mantidos actualizados. As intervenções não qualificadas devem ser utilizadas apenas em circunstâncias excepcionais, com devida consideração dos riscos associados à intervenção e com a autorização da unidade de qualidade. Os detalhes da intervenção realizada devem ser objecto de avaliação de risco, registados e totalmente investigados sob o sistema de garantia de qualidade do fabricante. Qualquer intervenção não qualificada deve ser minuciosamente avaliada pelo departamento de qualidade e considerada durante a disposição do lote.

8.17 As intervenções e paralisações devem ser registadas no registo de lote. Cada paralisação ou intervenção na linha deve ser suficientemente documentada nos registos de lote com o tempo associado, duração do evento e operadores envolvidos (*vide* n.º 9.34)

8.18 A duração de cada aspecto da preparação e processamento asséptico deve ser minimizada e limitada a um tempo máximo definido e validado, incluindo:

- 1) O intervalo de tempo entre a limpeza, secagem e esterilização de equipamentos, componentes e recipientes;

- 2) O intervalo de tempo para equipamentos, componentes e recipientes esterilizados antes da utilização e entre o enchimento/montagem;
- 3) O intervalo de tempo num ambiente descontaminado, como o RABS ou isolador, antes da utilização.
- 4) O tempo entre o início da preparação de um produto e a sua esterilização ou filtração através de um filtro retentor de microrganismos (se aplicável), até o final do processo de enchimento asséptico. Deve haver um tempo máximo permitido para cada produto que leve em consideração a sua composição e a condição de armazenamento prescrita;
- 5) O intervalo de tempo para o produto esterilizado mantido antes do enchimento.
- 6) O tempo de processamento asséptico;
- 7) O tempo de enchimento.

8.19 As operações assépticas (incluindo Simulação do Processo Asséptico) devem ser observadas regularmente por pessoal com competências específicas em processamento asséptico para verificar a execução correcta das operações, incluindo o comportamento do operador na sala limpa, abordando práticas inadequadas, se detectadas.

#### Finalização de produtos estéreis

8.20 Os recipientes de embalagem primária abertos devem ser mantidos em condições de grau A com o ambiente circundante adequado para a tecnologia, conforme o descrito no n.º 4.20. Para os frascos parcialmente fechados ou seringas pré-preenchidas (*vide* n.º 8.126).

8.21 Os recipientes finais devem ser fechados por métodos validados adequadamente.

8.22 Quando os recipientes finais são fechados por fusão, por exemplo, pelo processo Blow-Fill-Seal (BFS), Form-Fill-Seal (FFS), bolsas para Parenterais de Pequeno e Grande Volume, ampolas de vidro ou plástico, os parâmetros críticos e variáveis que afectam a integridade fechamento, devem ser avaliados, determinados, controlados e monitorizados de forma

eficaz durante as operações. Ampolas de vidro, unidades BFS e recipientes de pequeno volume ( $\leq 100$  ml) fechados por fusão devem ser submetidos a testes de integridade de 100% utilizando métodos validados. Para recipientes de grande volume ( $>100$  ml) fechados por fusão, a amostragem reduzida pode ser aceitável quando cientificamente justificada e baseada em dados que demonstrem a consistência do processo existente e um alto nível de controlo do processo. Deve-se observar que a inspecção visual não é considerada um método aceitável de teste de integridade.

8.23 As amostras de produtos utilizando sistemas que não sejam de fusão devem ser retiradas e verificadas quanto à integridade utilizando métodos validados. A frequência dos testes deve ser baseada no conhecimento e experiência acerca dos recipientes e do sistema de fechamento utilizados. Um plano de amostragem cientificamente justificado deve ser utilizado. O tamanho da amostra deve ser baseado em informações, como gestão de fornecedores aprovados, especificações dos componentes de embalagem e conhecimento do processo de fabrico.

8.24 Os recipientes selados a vácuo devem ser testados quanto à manutenção do vácuo após um período pré-determinado adequado antes da certificação e libertação do lote e ainda dentro do prazo de validade estipulado.

8.25 A validação da integridade do fechamento do recipiente deve levar em consideração quaisquer requisitos de transporte ou remessa que possam afectar negativamente a integridade do recipiente (por exemplo, por descompressão ou temperaturas extremas).

8.26 Quando o equipamento utilizado para a colocação de tampas dos frascos gerar grande quantidade de partículas não viáveis, devem ser tomadas medidas para prevenir a contaminação por partículas, como localizar o equipamento numa sala de trabalho fisicamente separada, equipada com extração de ar adequada.

8.27 A compressão de tampas nos frascos envasados de forma asséptica pode ser realizada como um processo asséptico utilizando tampas esterilizadas ou como um processo limpo fora da área de processo asséptico. Quando adoptada a última abordagem, os frascos devem ser protegidos por condições de grau A até o ponto de saída da área de processo asséptico e,

posteriormente, os frascos parcialmente fechados devem ser protegidos com um fornecimento de ar de grau A até que a tampa tenha sido cravada. O ambiente de fundo do fornecimento de ar de grau A deve atender aos requisitos para pelo menos grau D. Quando a cravação é um processo manual, ela deve ser realizada em condições de grau A, seja num isolador concebido adequadamente ou na área de grau A com um ambiente de fundo de grau B.

8.28 Quando a compressão de tampas de produtos estéreis envasados de forma asséptica é realizada como um processo limpo com protecção de ar de grau A, os frascos com falta de tampas ou deslocadas devem ser rejeitados antes de serem compressados. Os métodos automatizados de detecção de altura de tampa adequadamente qualificados devem ser implementados.

8.29 Quando a intervenção humana é necessária na estação de trabalho para a compressão de tampas os frascos, as medidas técnicas e organizacionais adequadas devem ser utilizadas para evitar contacto directo com os frascos e minimizar a contaminação. Os RABS e isoladores podem ser benéficos para garantir as condições necessárias.

8.30 Todos os recipientes envasados de produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente quanto a contaminação externa ou outros defeitos. A classificação e o nível crítico dos defeitos devem ser determinadas durante a qualificação e baseadas no risco e no conhecimento histórico. Os factores a serem considerados incluem, mas não se limitam a, o potencial impacto do defeito no paciente e na via de administração. Os diferentes tipos de defeitos devem ser categorizados e o desempenho do lote deve ser analisado. Os lotes com níveis incomuns de defeitos, quando comparados com os números de defeitos de rotina para o processo (com base em dados de rotina e de tendência), devem ser investigados. Uma base de dados de defeitos deve ser criada e mantida, a qual engloba todas as categorias conhecidas de defeitos. A base de dados de defeitos deve ser utilizada para a formação do pessoal de produção e da garantia de qualidade. Os defeitos críticos não devem ser identificados durante qualquer amostragem e inspecção subsequentes de recipientes aprovados na inspecção original. Qualquer defeito crítico identificado posteriormente deve desencadear uma investigação, pois indica uma possível falha no processo de inspecção original.

8.31 Quando é utilizado o método de inspecção manual, o mesmo deve ser realizado sob condições adequadas e controlado de iluminação e fundo. As taxas de inspecção devem ser controladas e qualificadas de forma adequada. Os operadores que realizam a inspecção devem passar por uma qualificação de inspecção visual (com lentes correctivas, se normalmente utilizam óculos) pelo menos uma vez por ano. A qualificação deve ser realizada com amostras adequadas dos conjuntos da base de dados de defeitos do fabricante, levando em consideração os piores casos (por exemplo, tempo de inspecção, velocidade da linha nos casos em que o produto é transferido ao operador por uma esteira, tamanho do recipiente ou estado de fadiga) e deve incluir a consideração quanto a verificações de visão. As distrações do operador devem ser minimizadas e devem ser feitas pausas frequentes, de duração adequada, no processo de inspecção.

8.32 Quando é utilizado método automatizado de inspecção, o processo deve ser validado para detectar defeitos conhecidos (que podem afectar a qualidade ou segurança do produto) e validado ser igual ou melhor que método de inspecção manual. O desempenho do equipamento deve ser testado utilizando defeitos representativos antes do início e a intervalos regulares durante o lote.

8.33 Os resultados da inspecção devem ser registados e os tipos e números de defeitos devem ser acompanhados ao longo do tempo. Os níveis de rejeição para os vários tipos de defeitos também devem ser acompanhados com base em princípios estatísticos. O impacto em produtos no mercado deve ser avaliado como parte da investigação quando as tendências adversas forem observadas.

### Esterilização

8.34 Quando possível, o produto acabado deve ser esterilizado terminalmente, utilizando um processo de esterilização validado e controlado, uma vez que isso fornece uma maior garantia de esterilidade do que um processo de filtração estéril validado e controlado e/ou processo asséptico. Quando não é possível que um produto passe por esterilização terminal, deve-se considerar a utilização de tratamento térmico terminal pós-processo asséptico, combinado com processo asséptico para proporcionar uma maior garantia de esterilidade.

8.35 A selecção, a concepção e a localização do equipamento e do ciclo/programa utilizados para a esterilização devem ser baseadas em princípios científicos e dados que demonstrem a repetibilidade e fiabilidade do processo de esterilização. Todos os parâmetros devem ser definidos e, quando críticos, devem ser controlados, monitorizados e registados.

8.36 Todos os processos de esterilização devem ser validados. Os estudos de validação devem levar em conta a composição do produto, as condições de armazenamento e o tempo máximo entre o início da preparação de um produto ou material a ser esterilizado e a sua esterilização. Antes que qualquer processo de esterilização seja adoptado, a sua adequação ao produto e equipamento e a sua eficácia em alcançar consistentemente as condições desejadas de esterilização em todas as partes de cada tipo de carga a ser processada deve ser validada, principalmente por meio de medições físicas e, quando adequado, adicionar Indicadores Biológicos (BI). Para uma esterilização eficaz, todo o produto e as superfícies do equipamento e dos componentes devem ser submetidos ao tratamento necessário e o processo deve ser concebido para garantir que isso seja alcançado.

8.37 Deve-se dar atenção especial quando o método de esterilização adoptado para o produto não é descrito na edição actual da Farmacopeia ou quando é utilizado para um produto que não se trata de uma solução aquosa simples. Quando possível, a esterilização por calor é o método de escolha.

8.38 As configurações de carga padronizadas e validadas devem ser estabelecidas para todos os processos de esterilização e os padrões de carga devem ser regularmente revalidados. As cargas máximas e mínimas também devem ser consideradas como parte da estratégia geral de validação de carga.

8.39 A validade do processo de esterilização deve ser revista e verificada em intervalos programados com base no risco. Os ciclos de esterilização por calor devem ser revalidados com uma frequência mínima anual para padrões de carga que são considerados os piores casos. Outros padrões de carga devem ser validados com uma frequência justificada no CCS.

8.40 Os parâmetros operacionais de rotina devem ser estabelecidos e seguidos para todos os processos de esterilização, por exemplo, parâmetros físicos e padrões de carregamento.

8.41 Deve haver mecanismos para detectar um ciclo de esterilização que não esteja em conformidade com os parâmetros validados. Qualquer esterilização falhada ou que se desviou do processo validado (por exemplo, tem ciclos de aquecimento com fases mais longas ou mais curtas) deve ser investigada.

8.42 Os Indicadores biológicos adequados colocados em locais adequados devem ser considerados como um método adicional para apoiar a validação do processo de esterilização. Os Indicadores biológicos devem ser armazenados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante. Quando os indicadores biológicos são utilizados para apoiar a validação ou monitorizar um processo de esterilização (por exemplo, com óxido de etileno), os controlos positivos devem ser testados para cada ciclo de esterilização. Se os indicadores biológicos forem utilizados, as precauções rigorosas devem ser tomadas para evitar a transferência de contaminação microbiana para os processos de fabrico ou outros testes. Apenas só pelos resultados dos indicadores biológicos, esses não devem ser utilizados para substituir outros parâmetros críticos e elementos de concepção do processo.

8.43 A fiabilidade dos indicadores biológicos é importante. Os fornecedores devem ser qualificados e as condições de transporte e armazenamento devem ser controladas para que a qualidade dos indicadores biológicos não seja comprometida. Antes de utilizar um novo lote de indicadores biológicos, o grupo, a pureza e a identidade do organismo indicador do lote devem ser verificadas. Para outros parâmetros críticos, como o valor D e o valor Z, o certificado do lote fornecido pelo fornecedor qualificado pode ser normalmente utilizado.

8.44 Deve haver um meio claro de diferenciar os produtos, equipamentos e componentes não estéreis e esterilizados. Os equipamentos como cestos ou bandejas utilizadas para transportar produtos, outros itens de equipamento e/ou componentes devem ser claramente rotulados (ou rastreados electronicamente) com o nome do produto e o número do lote e uma indicação de que foi ou não esterilizado. Os indicadores como a fita de autoclave ou os indicadores de irradiação podem ser utilizados, quando

adequado, para indicar se um lote (ou material de sub-lote, componente ou equipamento) passou por um processo de esterilização. No entanto, estes indicadores mostram apenas que o processo de esterilização ocorreu; não indicam a esterilidade do produto ou a obtenção do nível de garantia de esterilidade necessário.

8.45 Os registos de esterilização devem estar disponíveis para cada operação de esterilização. Cada ciclo de esterilização deve ter um identificador exclusivo. A conformidade deve ser revista e aprovada como parte do procedimento de certificação ou libertação do lote.

8.46 Os materiais, equipamentos e componentes devem ser esterilizados por métodos validados adequados ao material específico, quando necessário. A protecção adequada após a esterilização deve ser fornecida para evitar a recontaminação. Se os itens esterilizados não forem utilizados imediatamente após a esterilização, devem ser armazenados em embalagens devidamente seladas e deve ser respeitado o tempo máximo de espera estabelecido. Quando justificado, os componentes que foram embalados com várias camadas de embalagem estéril não precisam de ser armazenados numa sala limpa, se a integridade e a configuração da embalagem estéril permitirem que os itens sejam prontamente desinfectados durante a transferência pelos operadores para o grau A (por exemplo, pela utilização de múltiplas coberturas estéreis que podem ser removidas em cada transferência do grau inferior para o grau superior). Quando a protecção é alcançada por contenção em embalagem selada, este processo de embalagem deve ser realizado antes da esterilização.

8.47 Quando os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares são esterilizados em embalagens seladas e depois transferidos para a área de grau A, isso deve ser feito utilizando métodos validados adequados (por exemplo, passagens de transferências ou antecâmaras) com a desinfecção paralela da parte externa da embalagem selada. A utilização da tecnologia de portas de transferência rápida também deve ser considerada. Estes métodos devem ser demonstrados como eficazes no controlo do risco potencial de contaminação das áreas de grau A e grau B. Da mesma forma, o procedimento de desinfecção deve ser demonstrado como eficaz na redução de qualquer contaminação na embalagem para níveis aceitáveis para a entrada do item nas áreas de grau B e grau A.

8.48 Quando os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares são esterilizados em embalagens ou recipientes selados, a embalagem deve ser qualificada para minimizar o risco de contaminação por partículas, microbianas, endotoxinas/pirogénios ou produtos químicos e para ser compatível com o método de esterilização seleccionado. O processo de selagem da embalagem deve ser validado. A validação deve considerar a integridade do sistema de barreira protectora estéril, o intervalo de tempo máximo mantido antes da esterilização e o prazo de validade mais longo atribuído aos itens esterilizados. A integridade do sistema de barreira protectora estéril para cada um dos itens esterilizados deve ser verificado antes da utilização.

8.49 Para os materiais, equipamentos, componentes e itens auxiliares que não são uma parte de contacto directo ou indirecto com o produto e são necessários para o processo asséptico, mas não podem ser esterilizados, um processo eficaz e validado de desinfecção e transferência deve ser estabelecido. Estes itens, uma vez desinfectados, devem ser protegidos para evitar recontaminação. Estes itens, e outros que representam vias potenciais de contaminação, devem ser incluídos no programa de monitorização ambiental.

#### Esterilização por calor

8.50 Cada ciclo de esterilização térmica deve ser registado electronicamente ou em papel, utilizando equipamentos com precisão e exactidão adequadas. O sistema deve ter salvaguardas ou redundância nos seus instrumentos de controlo e monitorização para detectar um ciclo que não esteja em conformidade com os requisitos dos parâmetros do ciclo validado e parar ou reprovar este ciclo (por exemplo, pela utilização de sondas dúplex ou duplas ligadas a sistemas independentes de controlo e monitorização).

8.51 A posição das sondas de temperatura utilizadas para controlo e registo deve ser determinada durante a validação e seleccionada com base na concepção do sistema e para registar e representar correctamente as condições do ciclo de rotina. Os estudos de validação devem ser concebidos para demonstrar a adequação do controlo do sistema e das localizações das sondas de registo, e devem incluir a verificação da função e localização

dessas sondas através da utilização de uma sonda de monitorização independente localizada na mesma posição durante a validação.

8.52 Todo o carregamento deve atingir a temperatura requerida antes que a medição do período de tempo de esterilização comece. Para os ciclos de esterilização controlados através da utilização de uma sonda de referência dentro do carregamento, devem ser dadas considerações específicas para assegurar que a temperatura da sonda do carregamento seja controlada dentro de uma faixa de temperatura definida antes do início do ciclo.

8.53 Após a conclusão da fase de alta temperatura de um ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas precauções contra a contaminação de um carregamento esterilizado durante o arrefecimento. Qualquer líquido ou gás de arrefecimento que entre em contacto com o produto ou material esterilizado deve ser esterilizado.

8.54 Nos casos em que a libertação paramétrica foi autorizada, um sistema robusto deve ser aplicado à validação do ciclo de vida do produto e à monitorização de rotina do processo de fabrico. Este sistema deve ser revisto regularmente.

#### Esterilização por calor húmido

8.55 A esterilização com calor húmido pode ser realizada com vapor (contacto directo ou indirecto), mas também inclui outros sistemas, como sistemas de água superaquecida (ciclos em cascata ou de imersão) que podem ser utilizados para recipientes que podem ser danificados por outras concepções de ciclo (por exemplo, recipientes Blow-Fill-Seal, sacos de plástico).

8.56 Os itens a serem esterilizados, que não sejam produtos em recipientes selados, devem estar secos, embalados num sistema de barreira protectora que permita a remoção do ar e a penetração do vapor e que impeça a recontaminação após a esterilização. Todos os itens carregados devem estar secos ao serem removidos do esterilizador. A secura da carga deve ser confirmada por inspecção visual como parte da aceitação do processo de esterilização.

8.57 Para os itens porosos, no ciclo de esterilização (itens duros), o tempo, a temperatura e a pressão devem ser utilizados para monitorizar o processo

e devem ser registados. Cada item esterilizado deve ser inspeccionado quanto a danos, integridade do material de embalagem e humidade ao ser removido da autoclave. Qualquer item considerado inadequado para o propósito deve ser removido da área de fabrico e uma investigação deve ser realizada.

8.58 Para autoclaves capazes de realizar ciclos de esterilização com pré-vácuo, a temperatura deve ser registada no dreno da câmara durante todo o período de esterilização. As sondas de carga também podem ser utilizadas, quando adequado, mas o sistema de controlo deve permanecer relacionado com a validação da carga. Para sistemas de esterilização a vapor no local, a temperatura deve ser registada em locais adequados de drenagem de água condensada durante todo o período de esterilização.

8.59 A validação de ciclos porosos deve incluir o cálculo do tempo de equilibração, do tempo de exposição, da correlação entre pressão e temperatura e da faixa de temperatura mínima/máxima durante a exposição. A validação de ciclos de fluidos deve incluir a temperatura, o tempo e F0. Os parâmetros críticos de processamento devem estar sujeitos a limites definidos (incluindo tolerâncias adequadas) e devem ser confirmados como parte dos critérios de aceitação validados e dos critérios de aceitação do ciclo de rotina.

8.60 Os testes de vazamento no esterilizador devem ser realizados regularmente (normalmente semanalmente) quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo ou quando o sistema retorna, pós-esterilização, a uma pressão inferior à do ambiente circundante do esterilizador.

8.61 Deve haver uma garantia adequada de remoção de ar antes e durante a esterilização quando o processo de esterilização inclui purga de ar (por exemplo, cargas de autoclave porosas, câmaras de liofilizador). Para autoclaves, isso deve incluir um ciclo de teste de remoção de ar (geralmente realizado diariamente) ou a utilização de um sistema de detector de ar. As cargas a serem esterilizadas devem ser concebidas para permitir uma remoção eficaz de ar e passíveis de serem drenadas para evitar a acumulação de água condensada.

8.62 A distorção e os danos dos recipientes não rígidos que são esterilizados terminalmente, como os recipientes produzidos pelas técnicas de Blow-Fill-

Seal ou Form-Fill-Seal, devem ser evitados por meio da concepção e do controlo adequados dos ciclos (por exemplo, definindo a pressão, taxas de aquecimento e arrefecimento correctas e padrões de carregamento).

8.63 Quando são utilizados sistemas de vapor no local para esterilização (por exemplo, para condutos fixos, recipientes e câmaras de liofilização), o sistema deve ser concebido e validado adequadamente para garantir que todas as partes do sistema sejam submetidas ao tratamento necessário. O sistema deve ser monitorizado quanto à temperatura, pressão e tempo em locais adequados durante a utilização de rotina para garantir que todas as áreas sejam esterilizadas de forma eficaz e reproduzível. Estes locais devem ser demonstrados como sendo representativos e correlacionados com os locais mais lentos para aquecer durante a validação inicial e de rotina. Depois que um sistema foi esterilizado no local com vapor, ele deve permanecer integral e, quando as operações exigirem, mantido sob pressão positiva ou equipado com um filtro de ventilação esterilizante antes da utilização.

8.64 Nos ciclos de carga de fluidos em que água superaquecida é utilizada como meio de transferência de calor, a água aquecida deve alcançar consistentemente todos os pontos de contacto necessários. Os estudos de qualificação iniciais devem incluir o mapeamento de temperatura de toda a carga. Devem ser realizadas verificações rotineiras no equipamento para garantir que os bicos (onde a água é introduzida) não estejam bloqueados e os drenos permaneçam livres de detritos.

8.65 A validação da esterilização de cargas de fluidos em autoclaves com água superaquecida deve incluir o mapeamento da temperatura de toda a carga e estudos de penetração de calor e reproduzibilidade. Todas as partes da carga devem aquecer uniformemente e atingir a temperatura desejada pelo tempo especificado. As sondas de monitorização de temperatura de rotina devem ser correlacionadas às posições de pior caso identificadas durante o processo de qualificação.

#### Esterilização por calor seco

8.66 A esterilização por calor seco utiliza altas temperaturas de ar ou gás para esterilizar um produto ou artigo. A esterilização por calor seco é particularmente útil na remoção térmica de contaminantes termicamente

resistentes difíceis de eliminar, como endotoxinas/pirogénos, e é frequentemente utilizada na preparação de componentes para o enchimento asséptico. A combinação de tempo e temperatura a que o produto, componentes ou equipamentos são expostos deve produzir um nível adequado e reproduzível de letalidade e/ou inactivação/remoção de endotoxina/pirogénio quando operado em rotina dentro dos limites estabelecidos. O processo pode ser operado numa estufa ou num processo de túnel contínuo, por exemplo, para esterilização e despirogenização de recipientes de vidro.

8.67 Os túneis de esterilização/despirogenação por calor seco devem ser configurados para garantir que o fluxo de ar proteja a integridade e o desempenho da zona de esterilização de grau A, mantendo diferenciais de pressão e fluxo de ar adequados através do túnel. Devem ser estabelecidos e monitorizados perfis de diferença de pressão de ar, os desvios em relação aos limites estabelecidos devem ser investigados adequadamente. O impacto de qualquer mudança de fluxo de ar deve ser avaliado para garantir que o perfil de aquecimento seja mantido. Todo o ar fornecido ao túnel deve passar por pelo menos um filtro HEPA e testes regulares (pelo menos duas vezes por ano) devem ser realizados para demonstrar a integridade do filtro de ar. Quaisquer partes do túnel que entram em contacto com componentes esterilizados devem ser adequadamente esterilizadas ou desinfectadas. Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados durante a validação e/ou o processamento de rotina devem incluir:

- 1) Velocidade da esteira ou tempo de permanência na zona de esterilização.
- 2) Temperatura - temperaturas mínimas e máximas.
- 3) Penetração de calor no material ou artigo.
- 4) Distribuição e uniformidade do calor.
- 5) Fluxos de ar determinados pelos perfis de diferencial de pressão do ar correlacionados com os estudos de distribuição e penetração de calor.

8.68 Quando um processo térmico é utilizado como parte do processo de despirogenização para qualquer componente ou equipamento/material em contacto com o produto, estudos de validação devem ser realizados para

demonstrar que o processo fornece um valor F<sub>h</sub> adequado e resulta numa redução mínima de 3 logaritmos na concentração de endotoxina. Quando isso for atingido, não há necessidade adicional de demonstrar a esterilização nesses casos.

8.69 Os recipientes contaminados com endotoxina devem ser utilizados durante a validação e devem ser cuidadosamente geridos com a realização de uma reconciliação completa. Os recipientes devem ser representativos dos materiais normalmente processados (em relação à composição dos materiais de embalagem, porosidade, dimensões, volume nominal). A quantificação de endotoxinas e a eficiência de recuperação também devem ser demonstradas.

8.70 Os fornos de calor seco são geralmente utilizados para esterilizar ou despirogenizar componentes de embalagem primária, excipientes ou substâncias activas, mas também podem ser utilizados para outros processos. Eles devem ser mantidos em pressão positiva em relação a áreas limpas de grau inferior durante todo o processo de esterilização e armazenamento pós-esterilização, a menos que a integridade da embalagem seja mantida. Todo o ar que entra no forno deve passar por um filtro HEPA. Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados na qualificação e/ou processamento de rotina devem incluir:

- 1) Temperatura.
- 2) Tempo/período de exposição.
- 3) Pressão da câmara (para manutenção da sobrepressão).
- 4) Velocidade do ar.
- 5) Qualidade do ar dentro do forno.
- 6) Penetração de calor no material/artigo (pontos de aquecimento lento).
- 7) Distribuição/uniformidade de calor.
- 8) Padrão de carga e configuração dos artigos a serem esterilizados/despirogenados, incluindo cargas mínimas e máximas.

## Esterilização por irradiação

8.71 A esterilização por irradiação é utilizada principalmente para a esterilização de materiais e produtos sensíveis ao calor. A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização.

8.72 Os procedimentos de validação devem garantir que os efeitos da variação na densidade do produto e das embalagens sejam considerados.

## Esterilização por óxido de etileno

8.73 Este método só deve ser utilizado quando nenhum outro método for praticável. Durante a validação do processo, deve ser demonstrado que não há efeito prejudicial sobre o produto e que as condições e o tempo concedido para a eliminação de qualquer gás residual de óxido de etileno (OE) e produtos de reacção resultam em limites definidos como aceitáveis para o produto ou material em questão.

8.74 O contacto directo entre o gás e as células microbianas é essencial, e precauções devem ser tomadas para evitar a presença de microorganismos que possam estar dentro de materiais como cristais ou proteínas secas. A natureza, a porosidade e a quantidade dos materiais de embalagem podem afectar significativamente o processo.

8.75 Antes da exposição ao gás, os materiais devem ser trazidos ao equilíbrio com a humidade e a temperatura necessárias para o processo. Quando o vapor é utilizado para condicionar a carga para a esterilização, ele deve ser de qualidade adequada. O tempo necessário para isso deve ser ponderado com a necessidade oposta de minimizar o tempo antes da esterilização.

8.76 Cada ciclo de esterilização deve ser monitorizado com indicadores biológicos adequados, utilizando o número adequado de unidades de teste distribuídas em toda a carga, em locais definidos e identificados como piores casos durante a validação.

8.77 Os parâmetros críticos do processo que podem ser considerados como parte da validação do processo de esterilização e monitorização de rotina incluem:

- 1) Concentração de gás óxido de etileno.
- 2) Pressão.
- 3) Quantidade de gás óxido de etileno utilizado.
- 4) Humidade relativa.
- 5) Temperatura.
- 6) Tempo de exposição.

8.78 Após a esterilização, a carga deve ser arejada para permitir que o gás OE e/ou seus produtos de reacção sejam dissolvidos do produto embalado para níveis predeterminados. A aeração pode ocorrer dentro da câmara do esterilizador e/ou numa câmara de aeração ou sala de aeração separada. A fase de aeração deve ser validada como parte da validação geral do processo de esterilização por óxido de etileno.

Filtração esterilizante de produtos que não podem ser esterilizados no seu recipiente final

8.79 Se o produto não puder ser esterilizado no seu recipiente final, as soluções ou líquidos devem ser esterilizados por filtração através de um filtro estéril de grau esterilizante (com um tamanho nominal de poro de, no máximo 0,22 µm que tenha sido adequadamente validado para obter um filtrado estéril) e subsequentemente enchidos assepticamente num recipiente previamente esterilizado. A selecção do filtro utilizado deve garantir que este seja compatível com o produto e que está de acordo com o descrito na autorização de introdução no mercado (*vide* n.º 8.135)

8.80 Os pré-filtros de redução de carga microbiana e/ou filtros de grau esterilizante adequados podem ser utilizados em vários pontos durante o processo de fabrico para garantir uma carga microbiana baixa e controlada do líquido antes do filtro esterilizante final. Devido aos potenciais riscos adicionais de um processo de filtração estéril, em comparação com outros processos de esterilização, uma filtração adicional através de um filtro estéril de grau esterilizante, o mais próximo possível do ponto de enchimento, deve ser considerada como parte de um CCS geral.

8.81 A selecção dos componentes para o sistema de filtração e a sua interligação e disposição no sistema de filtração, incluindo pré-filtros, deve ser baseada nos atributos críticos de qualidade do produto, justificada e documentada. O sistema de filtração deve minimizar a geração de fibras e partículas, não causar ou contribuir para níveis inaceitáveis de impurezas, ou possuir características que alterem a qualidade e a eficácia do produto. Da mesma forma, as características do filtro devem ser compatíveis com o fluido e não devem ser afectadas adversamente pelo produto a ser filtrado. A adsorção dos componentes do produto e a extracção/lixiviação dos componentes do filtro devem ser avaliadas (*vide* n.º 8.135).

8.82 O sistema de filtração deve ser concebido para:

- 1) Permitir a operação dentro dos parâmetros de processo validados.
- 2) Manter a esterilidade do filtrado.
- 3) Minimizar o número de ligações assépticas necessárias entre o último filtro de grau esterilizante e o enchimento final do produto.
- 4) Permitir que os procedimentos de limpeza sejam realizados conforme necessário.
- 5) Permitir que os procedimentos de esterilização, incluindo esterilização no local, sejam realizados conforme necessário.
- 6) Permitir testes de integridade no local do último filtro de grau esterilizante de 0,22 µm, de preferência como um sistema fechado, antes e após a filtração, conforme necessário. Os métodos de teste de integridade no local devem ser seleccionados para evitar qualquer impacto adverso na qualidade do produto.

8.83 A filtração estéril de líquidos deve ser validada de acordo com os requisitos relevantes da Farmacopeia. A validação pode ser agrupada por diferentes dosagens ou apresentações de um produto, mas deve ser feita nas piores condições (por exemplo, produto e condições). A justificativa para o agrupamento deve ser justificada e documentada.

8.84 Durante a validação do filtro, sempre que possível, o produto a ser filtrado deve ser utilizado para o teste de retenção bacteriana do filtro de

grau esterilizante. Quando o produto a ser filtrado não é adequado para uso no teste de retenção bacteriana, um produto substituto adequado deve ser justificado para uso no teste. O organismo de desafio utilizado no teste de retenção bacteriana deve ser justificado.

8.85 Os parâmetros de filtração que devem ser considerados e estabelecidos durante a validação devem incluir:

- 1) O fluido molhante utilizado para testes de integridade do filtro deve ser baseado na recomendação do fabricante do filtro ou o fluido a ser filtrado. A especificação adequada do valor do teste de integridade deve ser estabelecida.
- 2) Se o sistema for enxaguado ou a integridade for testada no local com um fluido que não seja o produto, as medidas adequadas devem ser tomadas para evitar qualquer efeito prejudicial na qualidade do produto.

As condições do processo de filtração, incluindo:

- 1) Tempo de espera do fluido de pré-filtração e o seu efeito sobre a biocarga.
- 2) Condicionamento do filtro, se necessário, com fluido.
- 3) Tempo máximo de filtração/tempo total em que o filtro está em contacto com o fluido.
- 4) Pressão máxima de operação.
- 5) Taxa de fluxo.
- 6) Volume máximo de filtração.
- 7) Temperatura.
- 8) O tempo necessário para filtrar um volume conhecido da solução a granel e a diferença de pressão a ser utilizada através do filtro.

8.86 Devem ser implementados controlos de processo rotineiros para garantir a adesão aos parâmetros de filtração validados. Os resultados dos parâmetros críticos do processo devem ser incluídos no registo de lote,

incluindo, mas não se limitando ao tempo mínimo necessário para filtrar um volume conhecido de solução a granel e a diferença de pressão através do filtro. Qualquer diferença significativa em relação aos parâmetros críticos durante o fabrico deve ser documentada e investigada.

8.87 A integridade do conjunto montado do filtro esterilizado deve ser verificada por meio de testes de integridade antes do uso (teste de integridade pós-esterilização e pré-uso, ou PUPSIT), para verificar danos e perda de integridade causados pela preparação do filtro antes do uso. Um filtro de grau esterilizante utilizado para esterilizar um fluido deve ser submetido a um teste de integridade não destrutivo após o uso, antes da remoção do filtro da sua molde. O processo de teste de integridade deve ser validado e os resultados do teste devem estar correlacionados com a capacidade de retenção microbiana do filtro estabelecida durante a validação. Exemplos de testes utilizados incluem o ponto de bolha, o fluxo difusivo, a intrusão de água ou o teste de retenção de pressão. É reconhecido que o PUPSIT nem sempre é possível após a esterilização devido a restrições de processo (por exemplo, a filtração de volumes muito pequenos de solução). Nestes casos, uma abordagem alternativa pode ser adoptada, desde que uma avaliação de risco minuciosa tenha sido realizada e a conformidade seja alcançada por meio da implementação de controlos adequados para mitigar qualquer risco de um sistema de filtração não integral. Os pontos a serem considerados em tal avaliação de risco devem incluir:

- 1) Conhecimento aprofundado e controlo do processo de esterilização do filtro para garantir que o potencial de danos ao filtro seja minimizado.
- 2) Conhecimento aprofundado e controlo da cadeia de abastecimento, incluindo:
  - (1) Instalações de esterilização por contrato;
  - (2) Mecanismos de transporte definidos;
  - (3) Embalagem do filtro esterilizado, para evitar danos ao filtro durante o transporte e o armazenamento.
- 3) Conhecimento aprofundado do processo, como:

- (1) O tipo de produto específico, incluindo carga de partículas e se existe algum risco de impacto nos valores de integridade do filtro, como o potencial de alterar os valores de teste de integridade e, portanto, impedir a detecção de um filtro não integral durante um teste de integridade do filtro pós-uso;
- (2) Etapa de pré-filtragem e processamento, antes do último filtro de grau esterilizante, que removeriam a carga de partículas e clarificariam o produto antes da filtração estéril.

8.88 A integridade dos filtros críticos de gases estéreis e de ventilação de ar (que estão directamente ligados à esterilidade do produto) deve ser verificada por teste após o uso, com o filtro a permanecer na montagem ou no seu molde.

8.89 A integridade dos filtros de ventilação de ar ou gás não críticos deve ser qualificada e registada em intervalos adequados. Quando os filtros de gás são utilizados por períodos prolongados, o teste de integridade deve ser realizado na instalação e antes da substituição. A duração máxima de uso deve ser especificada e monitorizada com base no risco (por exemplo, considerando o número máximo de usos e ciclos de tratamento térmico ou de esterilização permitidos, conforme aplicável).

8.90 Para a filtração de gases, o humedecimento ou molhamento acidental do filtro ou do equipamento de filtragem devem ser evitados.

8.91 Se o processo de filtração esterilizante foi validado como um sistema constituído por vários filtros para alcançar a esterilidade de um determinado fluido, o sistema de filtração é considerado uma única unidade de esterilização e todos os filtros dentro do sistema devem passar satisfatoriamente no teste de integridade após o uso.

8.92 Num sistema de filtragem redundante (onde um segundo e redundante filtro de grau esterilizante está presente como reserva, mas o processo de esterilização é validado como exigindo apenas um filtro), o teste de integridade pós-uso do primário filtro de grau esterilizante deve ser realizado e, se demonstrado estar integral, então um teste de integridade pós-uso do filtro redundante (reserva) não é necessário. No entanto, no caso de uma falha no teste de integridade pós-uso no filtro primário, o teste de integridade pós-uso no filtro secundário (redundante) deve ser realizado,

juntamente com uma investigação e avaliação de risco para determinar a razão da falha no teste do filtro primário.

8.93 As amostras de carga microbiana devem ser retiradas do produto a granel e imediatamente antes da filtração estéril final. No caso em que uma configuração de filtragem redundante é utilizada, ela deve ser retirada antes do primeiro filtro. Os sistemas para a recolha de amostras devem ser concebidos para não introduzir contaminação.

8.94 Os filtros de grau esterilizante de líquidos devem ser descartados após o processamento de um único lote e o mesmo filtro não deve ser utilizado continuamente por mais de um dia útil, a menos que tal uso tenha sido validado.

8.95 Quando o fabrico em campanha de um produto foi justificado de forma apropriada no CCS e validada, o utilizador do filtro deve:

- 1) Avaliar e documentar os riscos associados à duração do uso do filtro para o processo de filtração estéril para um fluido específico.
- 2) Realizar e documentar estudos de validação e qualificação eficazes para demonstrar que a duração do uso do filtro para um determinado processo de filtração estéril e para um determinado fluido não compromete o desempenho do último filtro de grau esterilizante ou a qualidade do filtrado.
- 3) Documentar a duração máxima validada de uso para o filtro e implementar controlos para garantir que os filtros não sejam utilizados além da duração máxima validada. Os registos desses controlos devem ser mantidos.
- 4) Implementar controlos para garantir que os filtros contaminados com fluido ou resíduos de detergente, ou considerados defeituosos de qualquer outra forma, sejam retirados de utilização.

#### Form-Fill-Seal (FFS)

8.96 As condições das máquinas FFS utilizadas para produtos esterilizados terminalmente devem estar em conformidade com os requisitos ambientais dos n.<sup>os</sup> 8.3 e 8.4 deste Apêndice. As condições das máquinas FFS utilizadas

no fabrico asséptico devem estar em conformidade com os requisitos ambientais do n.º 8.10 deste Apêndice.

8.97 A contaminação dos filmes para embalagem utilizados no processo FFS deve ser minimizada por meio de controlos adequados durante o fabrico, fornecimento e manuseamento dos componentes. Devido à criticidade dos filmes para embalagem, devem ser implementados procedimentos para garantir que os filmes fornecidos cumpram as especificações definidas e sejam da qualidade adequada, incluindo a espessura e a resistência do material, a contaminação microbiana e por partículas, a integridade e a tipografia, conforme aplicável. A frequência de amostragem, a carga microbiana e, quando aplicável, os níveis de endotoxinas/pirogénios dos filmes para embalagem e dos componentes associados devem ser definidos e controlados no PQS e considerados no CCS.

8.98 A atenção especial deve ser dada para compreender e avaliar a operação do equipamento, incluindo o processo de instalação, enchimento, selagem e corte, para que os parâmetros críticos do processo sejam entendidos, validados, controlados e monitorizados adequadamente.

8.99 Quaisquer gases em contacto com o produto, por exemplo, aqueles utilizados para insuflar o recipiente ou utilizados para cobrir o produto, devem ser adequadamente filtrados, o mais próximo possível do ponto de uso. A qualidade dos gases utilizados e a eficácia dos sistemas de filtração de gases devem ser verificadas regularmente, de acordo com n.ºs 6.18 e 6.19.

8.100 As medidas de controlo identificadas durante a qualificação de FFS devem ser consistentes com o CCS. Os aspectos que devem ser considerados incluem:

- 1) determinação dos limites da zona crítica.
- 2) controlo e monitorização ambiental, tanto do equipamento quanto do ambiente em que o é localizado.
- 3) requisitos de vestuário para o pessoal.
- 4) teste de integridade das linhas de enchimento dos produtos e sistemas de filtração (se relevante).

- 5) duração do lote ou fase de enchimento.
- 6) controlo de filmes de embalagem, incluindo quaisquer requisitos para descontaminação ou esterilização de filmes.
- 7) limpeza e esterilização in loco do equipamento, quando necessário.
- 8) operação, configurações e gestão de alarmes dos equipamentos (se relevante).

8.101 Os parâmetros críticos de processo para a FFS devem ser determinados durante a qualificação do equipamento e devem incluir:

- 1) As configurações para dimensões uniformes da embalagem e corte de acordo com parâmetros validados.
- 2) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas de formação validadas (incluindo pré-aquecimento e arrefecimento), tempos de formação e pressões (se relevante).
- 3) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas de selagem validadas, uniformidade de temperatura de selagem através do selo, tempos e pressões de selagem (se relevante).
- 4) A temperatura ambiental e de produto.
- 5) O teste específico ao lote referente a força e uniformidade da selagem da embalagem.
- 6) As configurações para volumes de enchimento correctos, velocidades e uniformidade.
- 7) As configurações para qualquer impressão adicional (codificação de lote), relevo ou baixo relevo para garantir que a integridade da unidade não seja comprometida.
- 8) Os métodos e parâmetros para o teste de integridade de recipientes enchidos (*vide* n.º 8.22).

8.102 Os procedimentos adequados devem ser aplicados durante o processo de fabrico para verificar, monitorizar e registar os parâmetros críticos de processo e operação de equipamentos FFS.

8.103 Os procedimentos operacionais devem descrever como problemas de formação e selagem são detectados e corrigidos. As unidades não conformes ou problemas de selagem devem ser registados e investigados.

8.104 Os procedimentos adequados de manutenção devem ser estabelecidos com base no risco e incluir os planos de manutenção e inspecção das ferramentas críticas para a eficácia da selagem da unidade. Quaisquer problemas identificados que indiquem um possível problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.

#### Blow-Fill-Seal (BFS)

8.105 O equipamento Blow-Fill-Seal utilizado no fabrico de produtos esterilizados terminalmente deve ser instalado em, pelo menos, um ambiente de grau D. As condições no ponto de enchimento devem estar em conformidade com os requisitos ambientais dos n.os 8.3 e 8.4.

8.106 BFS utilizado para processo asséptico:

1) Para o equipamento de tipo “shuttle” utilizado para o enchimento asséptico, a paróquia está aberta para o ambiente e, portanto, as áreas onde ocorrem a extrusão, a moldagem por sopro e a selagem devem atender às condições de grau A nas zonas críticas. O ambiente de enchimento deve ser concebido e mantido para atender às condições de grau A para limites viáveis e totais de partículas, tanto em repouso quanto em operação.

2) Para o equipamento de tipo rotativo utilizado para o enchimento asséptico, a paróquia geralmente está fechada para o ambiente quando formado, o ambiente de enchimento na paróquia deve ser concebido e mantido para atender às condições de grau A para limites viáveis e totais de partículas, tanto em repouso quanto em operação.

3) O equipamento deve ser instalado em, pelo menos, um ambiente de grau C, desde que seja utilizada vestuário de grau A/B. A monitorização microbiológica dos operadores que utilizam vestuário

de grau A/B em área de grau C, deve ser realizada de acordo com os princípios de gestão de risco, e os limites e frequências de monitorização devem ser aplicados tendo em conta com as actividades realizadas por esses operadores.

8.107 Devido à geração de partículas durante a extrusão do polímero e o corte durante a operação, e o tamanho restritivo das zonas críticas de enchimento do equipamento BFS, não se espera monitorização de partículas totais para equipamentos BFS em operação. No entanto, os dados devem estar disponíveis para demonstrar que a concepção do equipamento pode garantir que as zonas críticas do ambiente de processo de enchimento atendam às condições de grau A em operação.

8.108 A monitorização ambiental de partículas viáveis nos processos BFS deve ser baseada em risco e concebida de acordo com o n.º 9 deste Apêndice. A monitorização dinâmica de partículas activas em operação deve ser realizada durante todo o processo crítico, incluindo a montagem do equipamento. Para o equipamento BFS do tipo rotativo, reconhece-se que a monitorização da zona crítica de enchimento pode não ser possível.

8.109 O plano de controlo e de monitorização ambiental deve levar em consideração as partes móveis e os caminhos complexos de fluxo de ar no processo BFS, bem como o impacto das altas saídas de calor do processo (por exemplo, por meio de estudos de visualização de fluxo de ar ou outros estudos equivalentes). Os planos de monitorização ambiental também devem considerar os factores como a configuração de filtro de ar, a integridade do filtro de ar e dos sistemas de arrefecimento (*vide* n.º 6.21), a concepção e qualificação do equipamento.

8.110 O ar ou outros gases que entram em contacto com superfícies críticas do recipiente durante a extrusão, formação ou selagem do recipiente moldado devem ser filtrados adequadamente. A qualidade dos gases utilizados e a eficácia dos sistemas de filtração de gases devem ser verificadas regularmente, de acordo com n.os 6.18 e 6.19.

8.111 A contaminação de partículas e microbiana do granulado de polímero deve ser evitada por meio da concepção, do controlo e manutenção adequados dos sistemas de armazenamento, amostragem e distribuição do granulado de polímero.

8.112 A capacidade do sistema de extrusão de fornecer a garantia adequada de esterilidade para o recipiente moldado deve ser compreendida e validada. A frequência de amostragem, a biocarga, e os níveis de endotoxina/pirógeno (se aplicável) da matéria-prima do polímero devem ser definidos e controlados no PQS e considerados na CCS.

8.113 As medidas de intervenção que exigem a interrupção do enchimento ou extrusão, moldagem e selagem e, quando necessário, a reesterilização do equipamento de enchimento deve ser claramente definida e descrita no procedimento de enchimento e incluídas na Simulação do Processo Asséptico (se relevante) (*vide* n.os 9.34, 9.35 e 9.36).

8.114 As medidas de controlo identificadas durante a qualificação do BFS devem estar em conformidade com a CCS do fabricante. Os aspectos que devem ser considerados incluem:

- 1) A determinação dos limites da zona crítica.
- 2) O controlo e monitorização ambiental, tanto do equipamento quanto do ambiente em que o é localizado.
- 3) Os requisitos de vestuário para o pessoal.
- 4) O teste de integridade das linhas de enchimento do produto e sistemas de filtração (quando aplicável).
- 5) A duração do lote ou fase de enchimento.
- 6) O controlo do granulado do polímero, incluindo sistemas de distribuição e temperaturas críticas de extrusão.
- 7) A limpeza e esterilização in loco do equipamento, quando necessário.
- 8) A operação, configurações e gestão de alarmes dos equipamentos (se relevante).

8.115 Os parâmetros críticos do processo para a BFS devem ser determinados durante a qualificação do equipamento e devem incluir:

- 1) A limpeza e esterilização in loco dos condutos do produto e agulhas de enchimento (mandris).

- 2) A configuração, manutenção e monitorização dos parâmetros de extrusão, incluindo a temperatura, velocidade e as configurações de garganta do extrusor para espessura da paróquia.
- 3) A configuração, manutenção e monitorização das temperaturas do molde, incluindo a taxa de arrefecimento necessária para a estabilidade do produto.
- 4) A preparação e esterilização dos componentes auxiliares adicionados à unidade moldada, como por exemplo as tampas.
- 5) O controlo ambiental, limpeza, esterilização e monitorização das áreas críticas de extrusão, transferência e enchimento (se relevante).
- 6) Teste específico ao lote para espessura da parede da embalagem nos pontos críticos do recipiente.
- 7) As configurações para volumes, velocidades e uniformidade de enchimento correctos.
- 8) As configurações para qualquer impressão adicional (codificação em lote), relevo ou baixo relevo para garantir que a integridade e qualidade da unidade não sejam comprometidas.
- 9) Os métodos e parâmetros para o teste de integridade de 100% de todos os recipientes enchidos (*vide* n.º 8.22).
- 10) As configurações para cortadores ou perfuradores utilizados para remover o plástico excedente que envolve as unidades preenchidas (remoção de barbas).

8.116 Os procedimentos adequados devem ser aplicados durante o processo de fabrico para verificar, monitorizar e registar os parâmetros críticos de processo e operação de equipamentos BFS.

8.117 Os procedimentos operacionais devem descrever como os problemas de sopro, formação e selagem são detectados e corrigidos. As unidades rejeitadas ou problemas de selagem devem ser registados e investigados.

8.118 Se o processo BFS incluir a adição de componentes aos recipientes moldados (por exemplo, adição de tampas a frascos LVP), esses

componentes devem ser adequadamente descontaminados e adicionados ao processo através de processo limpo e controlado.

- 1) Para os processos assépticos, a adição de componentes deve ser realizada em condições de grau A, para garantir a esterilidade das superfícies críticas com componentes pré-esterilizados.
- 2) Para os produtos terminais esterilizados, a validação dos processos de esterilização terminal deve garantir a esterilidade de todas as vias críticas do produto entre o componente e o recipiente moldado, incluindo as áreas que não são húmidas durante a esterilização.
- 3) Os procedimentos de teste devem ser estabelecidos e validados para garantir a selagem eficaz de componentes e recipientes moldados.

8.119 Os procedimentos adequados de manutenção devem ser estabelecidos com base no risco, e incluir os planos de manutenção e inspecção para itens críticos para a selagem, integridade e esterilidade da unidade.

8.120 Os moldes utilizados para formar os recipientes são considerados os equipamentos críticos e quaisquer mudanças ou modificações nos moldes devem resultar numa avaliação da integridade do recipiente do produto acabado, e onde a avaliação indicar, deve ser apoiado por validação. Quaisquer problemas identificados que indiquem um possível problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.

### Liofilização

8.121 A liofilização é uma etapa crítica do processo e todas as actividades que podem afectar a esterilidade do produto ou material precisam ser consideradas como extensões do processo asséptico do produto esterilizado. O equipamento e os processos de liofilização devem ser concebidos para garantir a esterilidade do produto ou material durante a liofilização, prevenindo a contaminação microbiana e de partículas entre o enchimento de produtos e a conclusão do processo de liofilização. Todas as medidas de controlo em vigor devem ser determinadas pelo CCS do fabricante.

8.122 A esterilização do liofilizador e dos equipamentos associados (por exemplo, bandejas, suportes de frascos) deve ser validada e o intervalo de

tempo entre o ciclo de esterilização e o uso deve ser adequadamente desafiado durante a Simulação do Processo Asséptico (*vide* n.º 9.33). A reesterilização deve ser realizada após a manutenção ou limpeza. Os liofilizadores e equipamentos associados esterilizados devem ser protegidos contra contaminação após a esterilização.

8.123 Os liofilizadores e as áreas associadas de transferência de produto e de carregamento/descarregamento devem ser concebidos para minimizar a intervenção do operador ao máximo possível. A frequência de esterilização do liofilizador deve ser determinada com base na concepção e nos riscos relacionados à contaminação do sistema durante o uso. Os liofilizadores carregados ou descarregados manualmente sem separação por técnica de barreira devem ser esterilizados antes de cada carga. Para os liofilizadores carregados e descarregados por sistemas automatizados ou protegidos por sistemas de barreira fechados, a frequência de esterilização deve ser justificada e documentada como parte do CCS.

8.124 A integridade do liofilizador deve ser mantida após a esterilização e durante a liofilização. O filtro utilizado para manter a integridade do liofilizador deve ser esterilizado antes de cada uso do sistema e os seus resultados de teste de integridade devem fazer parte da certificação/libertaçāo do lote. A frequência de testes de de vácuo/vazamento da câmara deve ser registada e a máxima permissão de vazamento de ar para dentro do liofilizador deve ser especificada e verificada no início de cada ciclo.

8.125 As bandejas de liofilização devem ser verificadas regularmente para garantir que não estejam deformadas ou danificadas.

8.126 Os pontos principais de concepção do carregamento (e descarregamento, onde o material liofilizado ainda não está selado e exposto), incluem:

- 1) O método de carregamento dentro do liofilizador deve ser especificado e documentado.
- 2) A transferência de recipientes parcialmente fechados para um liofilizador deve ser sempre realizada em condições de grau A e manuseada de forma a minimizar a intervenção directa do operador. As tecnologias como sistemas de esteira ou sistemas portáteis de

transferência (por exemplo, veículo de transferência com ar limpo, estações de trabalho de fluxo unidirecional portáteis) devem ser utilizadas para garantir que o grau de limpeza do sistema utilizado para transferir os recipientes parcialmente fechados seja mantida. Alternativamente, sob circunstâncias de validação, as bandejas fechadas em grau A e não reabertas enquanto estiverem na área de grau B podem ser utilizadas para proteger os frascos parcialmente tampados (por exemplo, caixas devidamente fechadas).

3) Os padrões de fluxo de ar não devem ser afectados pelos dispositivos de transporte e ventilação da zona de carregamento.

4) Os recipientes não lacrados (como frascos parcialmente tampados) devem ser mantidos em condições de grau A e geralmente devem ser separados dos operadores por meio de técnica de barreira física ou outras medidas adequadas.

5) Se o assentamento das rolhas não for concluído antes da abertura da câmara do liofilizador, o produto removido do liofilizador deve permanecer em condições de grau A durante o manuseamento subsequente.

6) Os utensílios utilizados durante o carregamento e descarregamento do liofilizador (por exemplo, bandejas, sacos, dispositivos de colocação, pinças) devem ser estéreis.

### Sistemas fechados

8.127 O uso de sistemas fechados pode reduzir o risco de contaminação microbiana, de partículas e química do ambiente adjacente. Os sistemas fechados devem sempre ser concebidos para reduzir a necessidade de manipulações manuais e os riscos associados.

8.128 É fundamental garantir a esterilidade de todas as superfícies de contacto do produto de sistemas fechados no processo asséptico. A concepção e selecção de qualquer sistema fechado no processo asséptico devem garantir a manutenção da esterilidade. A ligação de equipamentos estéreis (por exemplo, condutos/tubos) à passagem do produto esterilizado após o filtro final esterilizante deve ser concebida para ser ligada de forma

asséptica (por exemplo, por meio de dispositivos de ligação estéreis intrínsecos).

8.129 As medidas adequadas devem ser tomadas para garantir a integridade dos componentes utilizados nas ligações assépticas. Os meios pelos quais isso é alcançado devem ser determinados e registados na CCS. Os testes adequados de integridade do sistema devem ser considerados quando há risco de comprometer a esterilidade do produto. A avaliação do fornecedor deve incluir a colecta de dados em relação a possíveis modos de falha que possam resultar na perda da esterilidade do sistema.

8.130 O ambiente no qual os sistemas fechados são localizados deve ser com base na sua concepção e nos processos realizados. Para o processo asséptico, se existem riscos de comprometimento da integridade do sistema, o sistema deve ser localizado numa área de grau A. Se for possível demonstrar que o sistema mantém a sua integridade cada vez que é utilizado (por exemplo, via teste e monitorização de pressão), então uma área classificada inferior pode ser utilizada. Qualquer transferência entre as áreas classificadas deve ser completamente avaliada (*vide* n.º 4.10). Caso seja necessário abrir um sistema fechado (por exemplo, para manutenção de uma linha de produção de produtos intermediários), isso deve ser realizado numa área classificada adequada para os materiais (por exemplo, grau C para os processos de esterilização terminal ou grau A para o processo asséptico) ou estar sujeito a limpeza e desinfecção posterior (e esterilização no caso de processos assépticos).

### Sistemas de uso único (SUS)

8.131 Os sistemas de uso único (SUS) referem-se a tecnologias utilizadas no fabrico de produtos estéreis para substituir equipamentos reutilizáveis. Os SUS podem ser compostos por componentes individuais ou múltiplos, como bolsas, filtros, tubos, conectores, válvulas, frascos de armazenamento e sensores. Os sistemas de uso único devem ser concebidos para reduzir a necessidade de manipulações e complexidade de intervenções manuais.

8.132 Existem alguns riscos específicos associados aos SUS que devem ser avaliados como parte do CCS. Esses riscos incluem:

- 1) A interação entre o produto e a superfície de contacto do produto (como adsorção ou componentes de lixiviação e de extração).

- 2) A fragilidade do sistema em comparação com sistemas reutilizáveis fixo.
- 3) O aumento do número e da complexidade das operações manuais (incluindo inspecção e manuseamento do sistema) e conexões.
- 4) A complexidade da montagem
- 5) O desempenho dos testes de integridade pré e pós-uso para filtros de grau esterilizante (*vide* n.º 8.87).
- 6) O risco de furos e vazamentos.
- 7) A possibilidade de comprometer o sistema no momento da abertura da embalagem externa
- 8) O risco de contaminação por partículas.

8.133 Os processos de esterilização para SUS devem ser validados para demonstrar não ter impacto negativo no desempenho do sistema.

8.134 A avaliação dos fornecedores de sistemas de uso único, incluindo a esterilização, é fundamental para a selecção e uso desses sistemas. Para SUS estéreis, a verificação da garantia de esterilidade deve ser realizada como parte da qualificação do fornecedor e a evidência da esterilização de cada unidade deve ser verificada no recebimento.

8.135 A adsorção e reactividade do produto com as superfícies de contacto com o produto devem ser avaliadas sob as condições de processo.

8.136 Os perfis de componentes de extração e de lixiviação do SUS e qualquer impacto na qualidade do produto, especialmente quando o sistema é feito de materiais à base de polímeros, devem ser avaliados. Uma avaliação deve ser realizada para cada componente para avaliar a aplicabilidade dos dados do perfil extraível. Para os componentes considerados de alto risco para lixiviáveis, incluindo aqueles que podem absorver materiais processados ou aqueles com tempos de contacto de material estendidos, uma avaliação de estudos de perfil de lixiviação, incluindo preocupações de segurança, deve ser considerada. Se forem aplicadas condições simuladas de processo, estas devem refletir precisamente as condições de processo reais e serem com base científica.

8.137 SUS deve ser concebido para manter a integridade durante todo o processo sob as condições operacionais pretendidas. A atenção à integridade estrutural dos componentes de uso único é necessária quando esses podem ser expostos a condições mais extremas (por exemplo, processos de congelamento e descongelamento) durante o processamento de rotina ou transporte. Isso deve incluir a verificação de que dispositivos de ligação estéreis intrínsecos (os selados termicamente e mecanicamente) permaneçam íntegros sob essas condições.

8.138 Os critérios de aceitação devem ser estabelecidos e implementados para SUS e os padrões de aceitação devem ser adequados aos riscos ou criticidade dos produtos e processos. Na recepção, cada peça de SUS deve ser verificada para garantir que tenham sido fabricadas, fornecidas e entregues de acordo com a especificação aprovada. Uma inspecção visual da embalagem externa (por exemplo, aparência da caixa exterior, bolsas de produto), impressão de rótulo e revisão dos documentos anexados (por exemplo, certificado de conformidade e comprovante de esterilização) deve ser realizada e documentada antes do uso.

8.139 As operações manuais críticas de manuseamento de SUS, como montagem e conexões, devem ser implementadas medidas de controlo adequadas e verificadas durante a Simulação do Processo Asséptico.

## 9. Monitorização ambiental e de processos

### Princípios gerais

9.1 O programa de monitorização ambiental e de processo da instalação faz parte do CCS geral e é utilizado para monitorizar as medidas para minimizar o risco de contaminação microbiana e de partículas. Deve-se observar que a fiabilidade de cada um dos elementos do sistema de monitorização (viáveis, não viáveis e simulação do processo asséptico) quando considerados isoladamente é limitada e não deve ser considerada individualmente como um indicador de assepsia. Quando considerados em conjunto, os resultados ajudam a confirmar a fiabilidade do design, validação e operação do sistema que estão monitorização.

9.2 Este programa é geralmente composto pelos seguintes elementos:

- 1) Monitorização ambiental - partículas totais.

- 2) Monitorização ambiental e pessoal – partículas viáveis.
- 3) Temperatura, humidade relativa e outras características específicas.
- 4) Simulação do processo asséptico (apenas produtos fabricados de forma asséptica).

9.3 As informações desses sistemas devem ser utilizadas para a libertação de lote de rotina e para a avaliação regular durante a revisão ou investigação do processo. Isso aplica-se tanto aos processos de esterilização terminal quanto aos processos assépticos, no entanto, a criticidade do impacto pode diferir dependendo do tipo de produto e processo.

#### Monitorização ambiental e de processos

9.4 Um programa de monitorização ambiental deve ser estabelecido e documentado. O propósito do programa de monitorização ambiental é:

- 1) Garantir que as salas limpas e os equipamentos de ar limpo continuem a fornecer um ambiente com qualidade de ar adequada, de acordo com os requisitos regulamentares e de concepção.
- 2) Detectar eficazmente desvios dos limites ambientais para iniciar a investigação e a avaliação do risco para a qualidade do produto.

As avaliações de risco devem ser realizadas para estabelecer um programa abrangente de monitorização ambiental, ou seja, locais de amostragem, frequência de monitorização, métodos de monitorização e condições de incubação (por exemplo, tempo, temperatura(s), condições aeróbicas e/ou anaeróbicas).

Essas avaliações de risco devem ser realizadas com base no conhecimento detalhado dos seguintes aspectos: entradas do processo e produto final, instalações, equipamentos, criticidade de processos e etapas específicos, operações envolvidas, dados de monitorização de rotina, dados de monitorização obtidas durante a qualificação e o conhecimento da flora microbiana típica isolada do ambiente.

A avaliação de risco deve incluir a determinação de locais de monitorização críticas, ou seja, aqueles locais onde a presença de micro-organismos durante o processamento pode ter um impacto na

qualidade do produto (por exemplo, áreas de processo asséptico e áreas de grau B que interfiram diretamente com as áreas de grau A). A consideração de outras informações, como estudos de visualização de ar, também deve ser incluída. Essas avaliações de risco devem ser revistas regularmente para confirmar a eficácia do programa de monitorização ambiental do local. O programa de monitorização deve ser considerado no contexto geral da análise de tendências e do CCS do fabricante

9.5 A monitorização de rotina de salas limpas, equipamentos de ar limpo e pessoal deve ser realizado “em operação” durante todas as etapas críticas do processo, incluindo a montagem dos equipamentos.

9.6 Outras características, como a temperatura e humidade relativa, devem ser controladas dentro de faixas que estejam alinhadas com os requisitos do produto/processo/pessoal e apoiem a manutenção dos padrões definidos de limpeza (por exemplo, grau A ou B).

9.7 A monitorização do grau A deve demonstrar a manutenção das condições de processo asséptico durante as operações críticas. A monitorização deve ser realizada em locais que apresentam o maior risco de contaminação das superfícies do equipamento estéreis, dos recipientes, dos sistemas de fechamento e do produto. A selecção de locais de monitorização e a orientação e posicionamento dos dispositivos de amostragem devem ser justificados e apropriados para obter dados confiáveis das zonas críticas.

9.8 Os métodos de amostragem não devem apresentar risco de contaminação para as operações de fabrico.

9.9 Devem ser estabelecidos os limites de alerta e de acção adequados para os resultados da monitorização de partículas viáveis e totais. Os limites máximos de acção para as partículas totais são descritos na Tabela 5 e os limites máximos de acção para as partículas viáveis são descritos na Tabela 6. No entanto, os limites de acção mais rigorosos podem ser aplicados com base na tendência de dados, na natureza do processo ou conforme determinado dentro do CCS. Os limites de alerta de partículas viáveis e totais devem ser estabelecidos com base nos resultados dos testes de

qualificação da sala limpa e revistos regularmente com base nos dados de tendência em curso.

9.10 Os limites de alerta para o grau A (apenas as partículas totais), os graus B, C e D devem ser definidos para detectar e tratar tendências adversas (por exemplo, um número de eventos ou evento particular que indicam uma deterioração do controlo ambiental).

9.11 Os procedimentos de monitorização devem definir métodos para a análise de tendências. As tendências devem incluir, mas não se limitar a:

- 1) Aumento do número de desvios dos limites de acção ou de alerta.
- 2) Desvios consecutivos dos limites de alerta.
- 3) Desvios regulares, mas isolados, dos limites de acção que podem ter uma causa comum (por exemplo, desvios únicos que sempre seguem a manutenção preventiva planeada).
- 4) Alterações no tipo e número de flora microbiana e predominância de organismos específicos. Atenção especial deve ser dada aos organismos recuperados que podem indicar uma perda de controlo, deterioração da limpeza ou organismos que podem ser difíceis de controlar, como microrganismos formadores de esporos e fungos.

9.12 A monitorização das salas limpas de grau C e D em operação deve ser realizada com base em dados colectados durante a qualificação e dados de rotina para permitir uma análise eficaz de tendência. Os requisitos de limites de alerta e de acção dependerão da natureza das operações realizadas. Os limites de acção podem ser mais rigorosos do que os listados na Tabela 5 e 6.

9.13 Se os limites de alerta forem excedidos, os procedimentos operacionais devem prever a avaliação e o seguimento, que deve incluir a consideração de uma investigação e/ou ações correctivas para evitar qualquer deterioração adicional do ambiente. Se os limites de acção forem ultrapassados, os procedimentos operacionais devem prescrever uma investigação da causa raiz, uma avaliação do impacto potencial no produto (incluindo lotes produzidos entre a monitorização e a comunicação reportada) e os requisitos para medidas correctivas e preventivas.

## Monitorização ambiental: partículas totais

9.14 Um programa de monitorização de partículas totais deve ser estabelecido para obter dados para avaliar os riscos potenciais de contaminação e garantir a manutenção do ambiente para operações estéreis em estado qualificado.

9.15 Os limites para monitorização ambiental de concentração de partículas em suspensão no ar para cada área classificada estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Concentração máxima permitida de partículas totais para monitorização.

<b>Grau</b>	<b>Limites máximos para partículas totais <math>\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3</math></b>		<b>Limites máximos para partículas totais <math>\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3</math></b>	
	<b>Em repouso</b>	<b>Em operação</b>	<b>Em repouso</b>	<b>Em operação</b>
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	não predeterminado <sup>(1)</sup>	29 300	não predeterminado <sup>(1)</sup>

(1) Para o Grau D, os limites em operação não são predefinidos. O fabricante deve estabelecer limites em operação com base numa avaliação de risco e em dados rotineiros, quando aplicável.

Nota 1: Os limites de partículas indicados na tabela para o estado “em repouso” devem ser alcançados após um curto período de “limpeza” definido durante a qualificação (valor de orientação de menos de 20 minutos) em estado não tripulado, após a conclusão das operações (*vide* n.º 4.29).

Nota 2: A indicação ocasional de contagens de macropartículas, especialmente  $\geq 5 \mu\text{m}$ , dentro do grau A pode ser considerada como contagens falsas devido a ruído eletrônico, luz difusa, perda por

coincidência, etc. No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos pode indicar um possível evento de contaminação e deve ser investigada. Tais eventos podem indicar falha precoce no sistema de filtragem do fornecimento de ar da sala, falha do equipamento ou também podem ser diagnósticos de práticas incorrectas durante a instalação da máquina e durante operação de rotina.

9.16 A monitorização de partículas para a área de grau A deve ser realizado durante todo o período crítico de processamento, incluindo a montagem do equipamento.

9.17 A área de grau A deve ser monitorizada continuamente (para partículas  $\geq 0,5$  e  $\geq 5 \mu\text{m}$ ) e com uma taxa de fluxo de amostragem adequada (pelo menos 28 litros por minuto) para que todas as intervenções, eventos transitórios e quaisquer deteriorações do sistema sejam captados. O sistema deve correlacionar frequentemente cada resultado de amostra individual com os níveis de alerta e limites de acção com uma frequência que qualquer possível excursão possa ser identificada e respondida de maneira oportuna. Os alarmes devem ser acionados se os limites de alerta forem excedidos. Os procedimentos devem definir as medidas a serem tomadas em resposta aos alarmes, incluindo a consideração de monitorização microbiana adicional.

9.18 É recomendado que um sistema semelhante seja utilizado para a área de grau B, embora a frequência de amostragem possa ser reduzida. A área de grau B deve ser monitorizada com frequência e com um tamanho de amostra adequado para que o programa capture qualquer aumento nos níveis de contaminação e deterioração do sistema. Se os limites de alerta forem excedidos, os alarmes devem ser accionados.

9.19 A selecção do sistema de monitorização deve levar em consideração qualquer risco apresentado pelos materiais utilizados na operação de fabrico (por exemplo, aqueles envolvendo microrganismos vivos, substâncias em pó ou radioactivos) que possam resultar riscos biológicos, químicos ou de radiação.

9.20 No caso em que os contaminantes estejam presentes devido aos processos envolvidos e possam potencialmente danificar o contador de partículas ou apresentar um perigo (por exemplo, microrganismos vivos,

substâncias em pó e riscos de radiação), a frequência e a estratégia adoptada devem garantir a classificação ambiental tanto antes quanto após a exposição ao risco. Um aumento na monitorização de partículas viáveis deve ser considerado para garantir uma monitorização abrangente do processo. Além disso, a monitorização deve ser realizada durante as operações simuladas. Tais operações devem ser realizadas a intervalos adequados. A abordagem deve ser definida no CCS.

9.21 O volume das amostras de monitorização obtidas através de sistemas automatizados normalmente é determinado pela taxa de amostragem do sistema. Não é necessário que o volume da amostra seja o mesmo utilizado para a classificação formal das salas limpas e dos equipamentos de ar limpo. Os volumes das amostras de monitorização devem ser justificados.

#### Monitorização ambiental e de pessoal: partículas viáveis

9.22 Quando as operações assépticas são realizadas, a monitorização microbiana deve ser frequente, utilizando uma combinação de métodos, como placas de sedimentação, amostragem volumétrica do ar, amostragem de luvas, de vestuário limpo e de superfícies (por exemplo, zaragatoas e placas de contacto). O método de amostragem utilizado deve ser justificado no CCS e deve ser demonstrado que não tem impacto prejudicial nos padrões de fluxo de ar nas áreas de Grau A e B. As superfícies da sala limpa e dos equipamentos devem ser monitorizadas no final de uma operação.

9.23 A monitorização de partículas viáveis também deve ser realizada nas salas limpas quando as operações normais de fabrico não estão a decorrer (por exemplo, após a desinfecção, antes do início do fabrico, na conclusão do lote e após um período de sem fabrico), e em salas associadas que tenham sido utilizadas, a fim de detectar possíveis incidentes de contaminação que possam afectar os controlos nas salas limpas. Em caso de um incidente de contaminação, podem ser utilizados locais de amostragem adicionais como verificação da eficácia de uma medida correctiva (por exemplo, limpeza e desinfecção).

9.24 A monitorização contínua do ar viável na área de grau A (por exemplo, amostragem de ar ou placas de sedimentação) deve ser realizada durante todo o processamento crítico, incluindo a montagem de equipamentos (montagem asséptica) e processamento crítico. Uma abordagem

semelhante deve ser considerada para as salas limpas da área de grau B com base no risco de impacto no processo asséptico. A monitorização deve ser realizada de tal forma que todas as intervenções, eventos transitórios e qualquer deterioração do sistema sejam detectados e capturados, e que qualquer risco causado por intervenções nas operações de monitorização seja evitado.

9.25 Uma avaliação de risco deve avaliar os locais, tipo e frequência de monitorização de pessoal com base nas actividades realizadas e na proximidade das zonas críticas. A monitorização deve incluir a amostragem de pessoal em intervalos regulares durante o processo. A amostragem de pessoal deve ser realizada de tal maneira que não comprometa o processo. Deve-se dar atenção especial à monitorização do pessoal após a realização de intervenções críticas (pelo menos as luvas, mas pode exigir a monitorização de áreas do vestuário limpo, conforme aplicável ao processo) e em cada saída da sala limpa de grau B (luvas e vestuário limpo). Se a monitorização das luvas é realizada após intervenções críticas, as luvas externas devem ser substituídas antes da continuação da actividade. Se a monitorização do vestuário limpo é exigida após intervenções críticas, o vestuário limpo deve ser substituído antes de qualquer outra actividade na sala limpa.

9.26 A monitorização microbiana do pessoal nas áreas de grau A e grau B deve ser realizada. Quando as operações são manuais (por exemplo, preparação ou enchimento assépticos), o aumento do risco deve reforçar a monitorização microbiana do vestuário limpo e deve ser justificado no CCS.

9.27 Se a monitorização é realizada regularmente pelo pessoal de fabrico, a supervisão regular deve ser realizada pela unidade de qualidade (*vide* n.º 8.19).

9.28 A adopção de sistemas alternativos de monitorização adequados, como métodos rápidos, deve ser considerada pelos fabricantes a fim de acelerar a detecção de problemas de contaminação microbiológica e reduzir o risco ao produto. Esses métodos de monitorização microbiana rápidos e automatizados podem ser adoptados após a validação demonstrando equivalência ou melhoria aos métodos estabelecidos.

9.29 Os métodos e equipamentos de amostragem utilizados devem ser plenamente compreendidos e os procedimentos devem ser estabelecidos para a operação e interpretação correctas dos resultados obtidos. Devem estar disponíveis os dados de suporte para a eficiência de recuperação dos métodos de amostragem escolhidos.

9.30 Os limites de acção para contaminação por partículas viáveis são apresentados na Tabela 6

Tabela 6: Limites máximos de acção para contaminação por partículas viáveis

Grau	Amostragem do ar UFC /m <sup>3</sup>	Placas de sedimentação (diam. 90 mm) UFC /4 horas <sup>(1)</sup>	Placas de contacto (diam. 55mm) UFC / placa <sup>(2)</sup>	Impressão de luva (incluindo os 5 dedos de ambas as mãos) UFC / luva
Grau A	Sem crescimento <sup>(3)</sup>			
Grau B	10	5	5	5
Grau C	100	50	25	---
Grau D	200	100	50	---

UFC = Unidade Formadora de Colónia

(1) As placas de sedimentação devem ser expostas nas áreas de grau A e B durante a operação (incluindo a instalação do equipamento) e substituídas conforme necessário após um máximo de 4 horas (o tempo de exposição deve ser com base na validação, incluindo estudos de recuperação, e não deve ter nenhum efeito negativo na adequação). Para as áreas de grau C e D, o tempo de exposição (com um máximo de 4 horas) e a frequência devem ser com base no QRM. As placas de sedimentação individuais podem ser expostas por menos de 4 horas.

(2) Os limites das placas de contacto aplicam-se às superfícies de equipamentos, salas e roupas limpas nas áreas de grau A e B. A monitorização regular dos vestuários geralmente não é necessária para as áreas de grau C e D, dependendo da função da área.

(3) Deve-se observar que, para o grau A, qualquer crescimento bacteriano deve ser investigado.

Nota 1: Deve-se observar que os tipos de métodos de monitorização listados na tabela acima são exemplos e outros métodos podem ser utilizados, desde que atendam à finalidade de fornecer informações em todo o processo crítico onde o produto pode ser contaminado (por exemplo, preparação de linha asséptica, processo asséptico, enchimento e carregamento do liofilizador).

Nota 2: UFC é utilizado em todo o documento para indicar os limites. Se forem utilizadas técnicas diferentes ou novas que apresentem resultados de maneira diferente da UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, quando possível, relacioná-los à UFC.

9.31 Os microorganismos detectados nas áreas A e B devem ser identificados em nível de espécie e o impacto potencial desses microorganismos na qualidade do produto (para cada lote implicado) e o estado geral do controlo deve ser avaliado. Deve-se considerar também a identificação de microorganismos detectados em áreas C e D (por exemplo, quando os limites de acção ou os níveis de alerta são excedidos) ou após o isolamento de organismos que possam indicar perda de controlo, deterioração na limpeza ou que possam ser difíceis de controlar, como microorganismos formadores de esporos e fungos, e em frequência suficiente para manter uma compreensão actual da flora típica dessas áreas.

#### Simulação do processo asséptico (SPA)

9.32 A verificação regular da eficácia dos controlos do processo asséptico deve incluir uma SPA utilizando meios de nutrientes estéreis e substitutos de produtos (também conhecido como ). A SPA não deve ser considerada como o principal meio de validação do processo asséptico ou de seus aspectos. A eficácia do processo asséptico deve ser determinada por meio da concepção do processo, aderência ao sistema de qualidade farmacêutica

e controlos de processo, formação e avaliação de dados de monitorização. A selecção de meio de nutrientes e substitutivo adequado deve ser feita com base na capacidade do meio e substitutivo em simular as características físicas do produto avaliadas que representam um risco à esterilidade do produto no processo asséptico. Se as etapas do processamento podem afectar indirectamente a viabilidade de qualquer contaminação microbiana introduzida (por exemplo, semissólidos produzidos de forma asséptica, pós, materiais sólidos, microesferas, lipossomas e outras formulações onde o produto é arrefecido ou aquecido ou liofilizado), devem ser desenvolvidos os procedimentos alternativos que representem as operações o mais fielmente possível. Se os materiais substitutos, como tampões, são utilizados em partes da SPA, o material substituto não deve inibir o crescimento de qualquer contaminação potencial.

9.33 A SPA deve simular o processo de fabrico asséptico de forma mais próxima possível e incluir todas as etapas críticas de fabrico, especificamente:

- 1) A SPA deve avaliar todas as operações assépticas realizadas após os ciclos de esterilização e descontaminação dos materiais utilizados no processo até a selagem dos recipientes.
- 2) Para formas farmacêuticas não filtráveis, todas etapas assépticas adicionais devem ser avaliadas.
- 3) Quando o fabrico asséptico é realizado sob atmosfera inerte, o gás inerte deve ser substituído por ar na simulação do processo, a menos que seja pretendida uma simulação anaeróbica.
- 4) Os processos que exigem a adição de pós estéreis devem utilizar um material substituto aceitável nos mesmos recipientes utilizados no processo em avaliação.
- 5) Devem ser evitadas as simulações separadas de operações unitárias independentes (por exemplo, processos de pó estéril que envolvem secagem, mistura, moagem e subdivisão). Qualquer uso de simulações individuais deve ser justificado por escrito e garantir que a soma total das simulações individuais continue a cobrir completamente todo o processo.

6) O procedimento de simulação do processo para produtos liofilizados deve representar toda a cadeia de processamento asséptico, incluindo enchimento, transporte, carga, uma duração representativa da permanência na câmara, descarga e selagem sob condições especificadas, documentadas e justificadas que representem os piores parâmetros de operação.

7) A simulação do processo de liofilização deve simular todos os aspectos do processo, excepto aqueles que possam afectar a viabilidade ou a recuperação de contaminantes. Por exemplo, a ebuição ou o congelamento real da solução devem ser evitados. Os factores a serem considerados na determinação da concepção da APS incluem:

- (1) O uso de ar para quebrar o vácuo em vez de nitrogênio ou outros gases de processo;
- (2) A replicação do intervalo máximo entre a esterilização do liofilizador e o seu uso
- (3) A replicação do período máximo de tempo entre filtração e liofilização;
- (4) Quantificar as piores condições, como a capacidade máxima da bandeja de carregamento, e replicar o tempo máximo de carregamento da câmara de liofilização aberta ao meio ambiente.

9.34 A SPA deve considerar as diversas manipulações e intervenções assépticas que ocorrem durante a produção normal, bem como nas piores condições, e ter em conta o seguinte:

- 1) As intervenções inerentes e correctivas representativas do processo de rotina devem ser realizadas de maneira e frequência semelhantes às do processo asséptico de rotina.
- 2) O conteúdo e frequência de intervenções na APS deve ser com base na avaliação dos riscos para a esterilidade do produto.

9.35 A SPA não deve ser utilizada para justificar práticas que criem riscos desnecessários de contaminação.

9.36 Ao desenvolver o plano de SPA, deve-se considerar o seguinte:

- 1) A identificação das condições piores que abranjam as variáveis relevantes, como o tamanho do recipiente e a velocidade da linha, e seu impacto no processo. O resultado da avaliação deve justificar as variáveis seleccionadas.
- 2) A determinação dos tamanhos representativos de combinações de recipiente ou componente de selagem a serem utilizados para validação. Pode-se considerar a abordagem de bracketing ou de matriz para validar a mesma configuração de recipiente ou componente de selagem para diferentes produtos, desde que a equivalência do processo seja cientificamente justificada.
- 3) Os tempos máximos permitidos de espera para produto estéril e equipamento exposto durante o processo asséptico.
- 4) O volume preenchido por recipiente deve ser suficiente para garantir que o meio entre em contacto com todas as superfícies de equipamentos e componentes que possam contaminar directamente o produto estéril. O volume utilizado deve fornecer espaço suficiente para suportar o crescimento microbiano potencial e garantir que a turbidez possa ser detectada durante a inspecção.
- 5) A menos que se pretenda simulação anaeróbica, é necessário utilizar ar em vez de gases inertes utilizados em processos de fabrico assépticos convencionais. Nessas situações, deve ser considerada a inclusão de simulações anaeróbicas ocasionais como parte da estratégia geral de validação (*vide* alínea 3) do n.º 9.33).
- 6) O meio nutritivo seleccionado deve ser capaz de suportar um grupo designado de microorganismos de referência representativa, conforme descrito pela farmacopeia relevante e isolados em local.
- 7) O método de detecção de contaminação microbiana deve ser cientificamente justificado para garantir que a contaminação seja detectada com fiabilidade.
- 8) A simulação de processo deve ser de duração suficiente para desafiar o processo, os operadores que realizam intervenções, as trocas de turno e a capacidade do ambiente de processo de fornecer condições adequadas para o fabrico de um produto estéril.

9) Onde o fabricante opera em turnos diferentes ou prolongados, a APS deve ser concebida para capturar factores específicos desses turnos que são avaliados como representando um risco para a esterilidade do produto, por exemplo, a duração máxima para a qual um operador pode estar presente na sala limpa.

10) Simular interrupções normais do fabrico asséptico, o espaço onde ocorre o processo (por exemplo, trocas de turno, recarga de recipientes de dosagem, introdução de equipamentos adicionais).

11) Garantir que a monitorização ambiental seja realizada conforme exigido para a produção de rotina em toda a duração da simulação de processo.

12) Quando for utilizado o fabrico por campanha, como no uso de técnicas de barreira ou no fabrico de substâncias activas estéreis, deve-se considerar a concepção e a realização da SPA de forma a simular os riscos associados ao início e ao final da campanha e demonstrar que não apresenta riscos durante a campanha.

13) A realização da “SPA de final de produção ou de campanha” pode ser utilizada como a garantia adicional ou para fins de investigação; no entanto, o seu uso deve ser justificado no CCS e não deve substituir a SPA de rotina. Se utilizado, deve ser demonstrado que qualquer produto residual não afecta negativamente a recuperação de qualquer possível contaminação microbiana.

9.37 Para as substâncias activas estéreis, o tamanho do lote deve ser suficiente para representar a operação de rotina, simular as operações de intervenção na condição de pior caso, e cobrir todas as superfícies que possam entrar em contacto com o produto estéril. Além disso, todos os materiais de simulação (meios de crescimento ou substitutivos) devem ser realizados a avaliação microbiana. Os materiais de simulação devem ser suficientes para satisfazer a avaliação do processo simulado e não devem afectar a recuperação de microrganismos.

9.38 A SPA deve ser realizada como parte da validação inicial, com pelo menos três testes consecutivos bem-sucedidos de simulação que abrangem todos os turnos de trabalho onde o processo asséptico possa ser realizado, e modificação significativa nas práticas operacionais, instalações, serviços

ou equipamentos que sejam avaliados como tendo impacto na garantia de esterilidade do produto (por exemplo, modificação do sistema HVAC ou dos equipamentos, mudanças no processo, número de turnos e números de pessoal, fechamentos de instalações importantes). Normalmente, a SPA (revalidação regular) deve ser repetida duas vezes por ano (aproximadamente a cada seis meses) para cada processo asséptico, cada linha de enchimento e cada turno. Cada operador deve participar de pelo menos uma SPA bem-sucedida anualmente. Deve-se considerar a realização de uma SPA após o último lote antes da desactivação, antes de longos períodos de inactividade ou antes da descontinuidade ou recolocação de uma linha.

9.39 No caso de operações manuais (por exemplo, preparação ou enchimento asséptico), cada tipo de recipiente, fechamento do recipiente e conjunto de equipamentos devem ser validados inicialmente com cada operador participando de pelo menos 3 SPA consecutivas bem-sucedidas e revalidadas com um SPA aproximadamente a cada 6 meses para cada operador. O tamanho do lote da SPA deve simular o utilizado no processo de fabrico asséptico de rotina.

9.40 O número de unidades processadas (enchidas) para a SPA deve ser suficiente para simular eficazmente todas as actividades que representam o processo de fabrico asséptico. A justificativa para o número de unidades a serem enchidas deve ser claramente registada no CCS. Normalmente, um mínimo de 5000 a 10000 unidades são enchidas. Para lotes pequenos (por exemplo, aqueles com menos de 5000 unidades), o número de recipientes para o APS deve ser pelo menos igual ao tamanho do lote de produção.

9.41 As unidades enchidas da SPA devem ser agitadas, rodadas ou invertidas antes da incubação para garantir o contacto do meio com todas as superfícies interiores do recipiente. Todas as unidades integrais da SPA devem ser incubadas e avaliadas, incluindo as unidades com defeitos estéticos ou aquelas que passaram por verificações de controlo em processo não destrutivas. Se as unidades forem eliminadas durante a simulação do processo e não incubadas, estas devem ser comparáveis às unidades eliminadas durante um enchimento de rotina, e apenas se os SOPs de produção especificarem claramente que as unidades devem ser removidas sob as mesmas circunstâncias (ou seja, tipo de intervenção; localização da linha; número específico de unidades removidas). Em nenhum caso devem

ser removidas mais unidades durante uma intervenção de enchimento de meio do que seriam libertadas durante uma execução de produção. Exemplos podem incluir aquelas que devem ser eliminadas durante a produção de rotina após o processo de montagem ou após um tipo específico de intervenção. Para entender completamente o processo e avaliar os riscos de contaminação durante a montagem asséptica ou liberações obrigatórias da linha, essas unidades geralmente seriam incubadas separadamente e não necessariamente incluídas nos critérios de aceitação para a SPA.

9.42 Quando os processos incluem materiais que entram em contacto com as superfícies de contacto com o produto, mas que são então eliminados (por exemplo, líquido de lavagem de produtos), o material eliminado deve ser simulado com meios de nutrientes e incubado como parte da SPA, a menos que possa ser claramente demonstrado que este processo residual não afectará a esterilidade do produto.

9.43 As unidades da SPA enchidas devem ser incubadas num recipiente transparente para assegurar a detecção visual do crescimento microbiano. Quando o recipiente do produto não é transparente (por exemplo, vidro não transparente ou plástico opaco), os recipientes transparentes de configuração idêntica podem ser substituídos para ajudar na detecção de contaminação. Quando um recipiente transparente de configuração idêntica não puder ser substituído, um método adequado para a detecção do crescimento microbiano deve ser desenvolvido e validado. Os microrganismos isolados de unidades contaminadas devem ser identificados até ao nível da espécie, quando possível, para auxiliar na determinação da fonte provável do contaminante.

9.44 As unidades da SPA enchidas devem ser incubadas sem atraso para alcançar a melhor recuperação possível da contaminação potencial. A selecção das condições e da duração da incubação deve ser cientificamente justificada e validada para proporcionar um nível adequado de sensibilidade na detecção da contaminação microbiana.

9.45 Ao concluir a incubação:

- 1) As unidades enchidas da SPA devem ser inspeccionadas por pessoal devidamente formado e qualificado para a detecção de contaminação

microbiológica. A inspecção deve ser realizada sob condições que facilitem a identificação de qualquer contaminação microbiana.

2) As amostras das unidades enchidas devem ser submetidas a controlo positivo por inoculação com uma variedade adequada e representativa de organismos de referência e isolados em local.

9.46 O objectivo deve ser nenhum crescimento. Qualquer unidade contaminada deve ser considerada uma falha da SPA e as seguintes medidas devem ser tomadas:

1) Uma investigação para determinar as prováveis causas raiz.

2) Determinação e implementação de medidas correctivas adequadas.

3) Um número suficiente de repetições consecutivas bem-sucedidas da SPA (normalmente um mínimo de 3) deve ser realizado para demonstrar que o processo foi retornado a um estado de controlo.

4) Uma revisão imediata de todos os registos apropriados relacionados com a produção asséptica desde a última SPA bem-sucedida.

(1) O resultado da revisão deve incluir a avaliação do desvio dos lotes produzidos desde a última SPA bem-sucedida;

(2) Deve incluir na investigação da revisão todos os outros lotes que ainda não foram libertados para o mercado. Qualquer condição da libertação do lote deve estar influenciada pelo resultado da investigação da revisão.

5) Todos os produtos fabricados numa linha após uma falha de simulação de processo devem ser colocados em quarentena até que uma resolução bem-sucedida da falha de simulação de processo tenha ocorrido.

6) Quando a investigação da causa raiz indicar que a falha estava relacionada com a actividade do operador, as medidas para limitar as actividades do operador devem ser tomadas, até que ele receba nova formação e seja requalificado.

7) A produção só deve ser retomada após a conclusão de uma revalidação bem-sucedida.

9.47 Todas as execuções de SPA devem ser documentadas e incluir uma reconciliação das unidades processadas (por exemplo, unidades preenchidas, incubadas e não incubadas). A justificativa para as unidades preenchidas e não incubadas deve ser incluída na documentação. Todas as intervenções realizadas durante a SPA devem ser registadas, incluindo o horário de início e término de cada intervenção e a pessoa envolvida. Todos os dados de monitorização microbiana, bem como outros dados de teste, devem ser registados no registo de lote da SPA.

9.48 A SPA deve ser abortada apenas em circunstâncias em que os procedimentos escritos exigem que os lotes comerciais sejam tratados de forma igual. A investigação deve ser documentada nesses casos.

9.49 O processo asséptico deve ser repetido a validação inicial nas seguintes situações:

- 1) O processo asséptico específico não estiver em operação por um período longo.
- 2) Houver uma alteração no processo, equipamento, procedimentos ou ambiente que tenha o potencial de afectar o processo asséptico ou uma adição de novos recipientes ou combinações de recipientes e fechamento.

## 10. Controlo de qualidade (CQ)

10.1 Deve haver pessoal disponível com formação e experiência adequadas em microbiologia, garantia de esterilidade e conhecimento dos processos para apoiar a concepção das actividades de fabrico, a gestão de monitorização ambiental e qualquer investigação para avaliar o impacto de acontecimentos microbiológicos relacionados à segurança do produto esterilizado.

10.2 As especificações para matérias-primas, componentes e produtos devem incluir requisitos para limites microbianos, de partículas e de endotoxina/pirógenos quando a necessidade disso for indicada pela monitorização ou pelo CCS.

10.3 O teste de carga microbiana deve ser realizado em cada lote tanto para produtos enchidos por processo asséptico quanto para produtos esterilizados de forma terminal, e os resultados devem ser considerados como parte da análise final do lote. Devem existir limites definidos para carga microbiana imediatamente antes do filtro de esterilização final ou do processo de esterilização terminal, que estão relacionados à eficiência do método a ser utilizado. As amostras devem ser representativas do pior caso possível (por exemplo, no final do tempo de espera). Quando os parâmetros de esterilização excessiva são definidos para produtos esterilizados de forma terminal, a carga microbiana deve ser monitorizada em intervalos programados adequados.

10.4 Para produtos com autorização para libertação paramétrica, um programa suporte de monitorização da biocarga pré-esterilização para o produto envasado antes do início do ciclo de esterilização deve ser desenvolvido e o ensaio de biocarga deve ser realizado para cada lote. Os locais de amostragem das unidades enchidas antes da esterilização devem ser definidos com base em um cenário de pior caso e ser representativas do lote. Quaisquer organismos encontrados durante os testes de biocarga devem ser identificados e o seu impacto na eficácia do processo de esterilização determinado. Quando adequado, o nível de endotoxina/pirógeno deve ser monitorizado.

10.5 O teste de esterilidade aplicado ao produto acabado só deve ser considerado como a última de uma série de medidas críticas de controlo pelas quais a esterilidade é assegurada. Ele não pode ser utilizado para garantir a esterilidade de um produto que não atenda aos seus parâmetros de design, procedimentos ou validação. O teste deve ser validado para o produto em questão.

10.6 O teste de esterilidade deve ser efectuado em condições assépticas. As amostras colectadas para o teste de esterilidade devem ser representativas de todo o lote, mas devem incluir amostras retiradas de partes do lote consideradas mais susceptíveis à contaminação, por exemplo:

- 1) Para os produtos que foram envasados de forma asséptica, as amostras devem incluir recipientes envasados no início e no fim do lote. Amostras adicionais, por exemplo, colectadas após intervenções críticas, devem ser consideradas com base no risco;

- 2) Para os produtos que foram esterilizados por calor em seus recipientes finais, as amostras colectadas devem ser representativas dos locais de pior caso (por exemplo, a parte potencialmente mais fria ou mais lenta para aquecer de cada carga);
- 3) Para os produtos que foram liofilizados, as amostras devem ser retiradas de diferentes cargas de liofilização.

Notas: Quando o processo de fabrico resultar em sublotes (por exemplo, para produtos esterilizados terminalmente), as amostras de esterilidade de cada sublote devem ser retiradas e um teste de esterilidade para cada sublote efectuado. (Também deve ser considerada a realização de testes separados para os outros testes do produto acabado.)

10.7 Para alguns produtos pode não ser possível obter um resultado de teste de esterilidade antes da libertação, pois o prazo de validade do produto é muito curto para permitir a realização de um teste de esterilidade. Nesses casos, as considerações da concepção do processo e os métodos de monitorização adicionais ou alternativos necessários para reduzir os riscos identificados devem ser avaliados e documentados.

10.8 Qualquer processo (por exemplo, peróxido de hidrogênio vaporizado, ultravioleta) utilizado para descontaminar as superfícies externas das amostras de esterilidade antes do teste não devem afectar negativamente a sensibilidade do método de teste ou a fiabilidade da amostra.

10.9 O meio de cultura utilizado para testes de produto deve ser testado pelo controlo de qualidade de acordo com a Farmacopeia relevante antes do uso. O meio de cultura utilizado para a monitorização ambiental e SPA deve ser testado para a promoção de crescimento antes do uso, utilizando um grupo de referência de microrganismos cientificamente justificado e designado, incluindo os representativos isolados em local. O controlo de qualidade do meio de cultura deve ser realizado pelo utilizador final. Qualquer acreditação em testes terceirizados ou testes de fornecedores de meio deve ser justificada e as condições de transporte e envio devem ser cuidadosamente consideradas nesse caso.

10.10 Os dados de monitorização ambiental e os dados de tendência gerados para áreas classificadas devem ser revistos como parte da libertação do lote de produto. Um procedimento escrito deve estar disponível

descrevendo as medidas a serem tomadas quando os dados da monitorização ambiental estão fora de tendência ou excedem os limites estabelecidos. Para produtos com um prazo de validade curto, os dados ambientais para o momento do fabrico podem não estar disponíveis; nesses casos, a conformidade deve incluir a revisão dos dados disponíveis mais recentes. Os fabricantes desses produtos devem considerar a utilização de métodos alternativos ou rápidos.

10.11 Os métodos microbianos rápidos e automatizados devem ser validados.

## Glossário

- 1) Limite de acção: Um indicador relevante estabelecido (por exemplo, limites microbianos ou de partículas no ar) que, quando excedida, deve iniciar uma investigação adequada e medida correctiva com base na investigação.
- 2) Antecâmara: Um espaço fechado com portas interligadas construídas para manter o controlo da pressão do ar entre salas adjacentes (geralmente com diferentes padrões de limpeza do ar). O objectivo de uma antecâmara é impedir a entrada de partículas e contaminação microbiana de uma área menos controlada.
- 3) Limite de alerta: Um indicador relevante estabelecido (por exemplo, níveis microbianos ou de partículas no ar) que dá um aviso antecipado de possíveis desvios das condições normais de operação validadas, mas que não dá necessariamente motivos para medida correctiva, mas sim desencadeia uma análise e acompanhamento adequados para resolver o problema potencial. Os limites de alerta são estabelecidos com base em dados de tendência de rotina e de qualificação e são revistos regularmente. O limite de alerta pode ser baseado em vários parâmetros, incluindo tendências adversas, eventos individuais acima de um limite estabelecido e eventos repetidos.
- 4) Assepsia: Um estado de controlo obtido através da utilização de uma área de trabalho asséptica e de realização de actividades de maneira que exclua a contaminação microbiana do produto estéril exposto.
- 5) Preparação ou processamento asséptico: O manuseamento de produtos, recipientes ou dispositivos estéreis num ambiente controlado no qual o

fornecimento de ar, os materiais e o pessoal são regulados para evitar a contaminação microbiana, de endotoxina/pirogéneo e de partículas.

6) Simulação do processo asséptico (SPA): Uma simulação de todo o processo de fabrico asséptico para verificar a capacidade do processo em garantir a esterilidade do produto. A SPA inclui todas as operações assépticas associadas ao fabrico de rotina, como processos de montagem de equipamentos, formulação, enchimento, liofilização e fechamento, conforme necessário.

7) Teste de retenção bacteriana: O teste é realizado para validar se um filtro é capaz de remover bactérias de um gás ou líquido. O teste é geralmente realizado com um microorganismo padrão, como “*Brevundimonas diminuta*” numa concentração mínima de 107 UFC/cm<sup>2</sup>.

8) Barreira: Uma divisória física que oferece protecção à área de processamento asséptico (normalmente de grau A), separando-a do ambiente circundante. Estes sistemas utilizam frequentemente, em parte ou na totalidade, as técnicas de barreira conhecidas como RABS (sistemas de barreira de acesso restrito) ou isoladores.

9) Biocarga: O número total de microrganismos associados a um item específico, como pessoal, ambientes de fabrico (ar e superfícies), equipamentos, embalagens de produtos, matérias-primas (incluindo água), materiais em processo ou produtos acabados.

10) Biodescontaminação: Um processo que elimina a biocarga viável através da utilização de agentes químicos esporicidas.

11) Indicador biológico (BI): Uma população de microorganismos inoculada num meio adequado (por exemplo, solução, recipiente ou componente de selagem) e colocada num esterilizador, num local de carga ou numa sala para determinar a eficácia do ciclo de esterilização ou desinfecção de um processo físico ou químico. O micro-organismo desafiador é seleccionado e validado com base em sua resistência ao processo dado. O valor D do lote recebido, a contagem microbiológica e a pureza definem a qualidade do BI.

12) Blow-Fill-Seal (BFS): Uma tecnologia na qual os recipientes são formados a partir de um granulado termoplástico, preenchidos com produto e, em seguida, selados numa operação contínua, integrada e automática. Os dois

tipos mais comuns de máquinas BFS são o tipo Shuttle (com corte de parison) e o tipo Rotativo (parison fechado).

13) Fabrico em campanha: O fabrico de uma série de lotes do mesmo produto, em sequência, num determinado período de tempo, cumprimento rigoroso de medidas de controlo estabelecidas e validadas.

14) Área classificada: Uma área que contém várias salas limpas (*vide* a definição de sala limpa).

15) Área limpa: Uma área com padrões definidos de limpeza de partículas e microbiológicos, normalmente contendo uma série de salas limpas associadas.

16) Limpeza: Um processo para remover contaminação, como resíduos de produtos ou resíduos de desinfetantes.

17) Sala limpa: Uma sala concebida, mantida e controlada para prevenir a contaminação particulada e microbiológica de produtos farmacêuticos. A tal sala é atribuído e cumpre, de forma reproduzível, um nível adequado de limpeza do ar.

18) Classificação da sala limpa: Um método para avaliar o nível de limpeza do ar em relação a uma especificação para uma sala limpa ou equipamento de ar limpo, medindo a concentração total de partículas.

19) Qualificação da sala limpa: Um método para avaliar o nível de conformidade de uma sala limpa classificada ou equipamento de ar limpo para com o uso previsto.

20) Sistema fechado: Um sistema no qual o produto não é exposto ao ambiente circundante. Por exemplo, isso pode ser alcançado através da utilização de recipientes de produtos a granel (como tanques ou bolsas) que são ligados entre si por tubos ou dutos como um sistema. Quando utilizados para produtos estéreis, o sistema completo é esterilizado após as ligações serem efectuadas. Exemplos disso podem ser os sistemas reutilizáveis em grande escala, como os que se encontram no fabrico de substâncias activas, ou sistemas de bolsa e manifolds descartáveis, como que se encontram no fabrico de produtos biológicos. Os sistemas fechados não são abertos até à conclusão de uma operação. O uso do termo “sistemas fechados” neste Apêndice não se refere a sistemas como RABS ou sistemas de isolamento.

21) Unidade formadora de colónia (UFC): Um termo microbiológico que descreve uma única colónia detectável que se origina de um ou mais microorganismos. As unidades formadoras de colónia são normalmente expressas como UFC por ml para amostras líquidas, UFC por m<sup>3</sup> para amostras de ar e UFC por amostra para amostras capturadas em meio sólido, como placas de sedimentação ou de contacto.

22) Contaminação: A introdução indesejada de impurezas de natureza microbiológica (quantidade e tipo de microorganismos, pirogénio) ou de matéria estranha particulada sobre uma matéria-prima, intermediário, substância activa ou produto farmacêutico durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte, com o potencial de afectar adversamente a qualidade do produto.

23) Estratégia de controlo de contaminação (CCS): Um conjunto planejado de medidas de controlo para microorganismos, endotoxina/pirógenos e partículas, derivado da compreensão actual do produto e do processo que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controlos podem incluir parâmetros e atributos relacionados com a materiais e componentes do ingrediente farmacêutico activo, excipientes e produto farmacêutico, condições de operação de instalações e equipamentos, controlos em processo, especificações do produto acabado e os métodos e frequência associados à monitorização e controlo.

24) Intervenção correctiva: Uma intervenção realizada para corrigir ou ajustar um processo asséptico durante a sua execução. Estas intervenções podem não ocorrer com uma frequência definida no processo asséptico rotineiro. Exemplos incluem a eliminação de bloqueios em componentes, interrupção de vazamentos, ajuste de sensores e substituição de componentes de equipamentos.

25) Intervenção crítica: Uma intervenção (correctiva ou inerente) realizada na zona crítica.

26) Superfícies críticas: Superfícies que podem entrar directamente em contacto com, ou directamente afectar, um produto estéril, seus recipientes ou componente de selagem. As superfícies críticas são esterilizadas antes do início da operação de fabrico, e a esterilidade é mantida durante todo o processo.

- 27) Zona crítica: Uma localização na área de processamento asséptico na qual o produto e as superfícies críticas são expostos ao ambiente.
- 28) Dead leg: Comprimento de tubagem sem circulação (onde o fluido pode permanecer em repouso) que é maior que 3 diâmetros internos de tubo.
- 29) Descontinuidade: Quando um processo, equipamento ou sala limpa são fechados e não serão mais utilizados.
- 30) Descontaminação: Todo o processo de eliminação ou redução de qualquer contaminante (químico, resíduos ou microorganismos) de uma área, objecto ou pessoa. O método de descontaminação utilizado (como limpeza, desinfecção, esterilização) deve ser escolhido e validado para atingir um nível de limpeza adequado para o uso previsto do item descontaminado. *Vide* também Bio-descontaminação.
- 31) Despirogenização: O processo concebido para remover ou inactivar material pirogénico (por exemplo, endotoxina) até uma quantidade mínima especificada.
- 32) Desinfecção: O processo pelo qual a redução do número de microorganismos é alcançada, através da acção irreversível de um produto sobre a sua estrutura ou metabolismo, até um nível considerado adequado para um determinado fim.
- 33) Valor D: O valor de um parâmetro de esterilização (duração ou dose absorvida) necessário para reduzir o número de organismos viáveis a 10% do número original.
- 34) Endotoxina: Um produto pirogénico (ou seja, lipopolissacarídeo) presente na parede celular de bactérias Gram negativas. A endotoxina pode levar a reações que variam desde febre até a morte em pacientes que recebem injecções.
- 35) Tempo de equilibração: Período que decorre entre o alcance da temperatura de esterilização no ponto de medição de referência e o alcance da temperatura de esterilização em todos os pontos dentro da carga.

- 36) Extraíveis: Componentes químicos que migram da superfície do equipamento de processamento para o produto ou material sendo processado, e que estão expostas a um solvente apropriado em condições extremas.
- 37) Teste de integridade do filtro: Um teste para confirmar que um filtro (de produto, gás ou de HVAC) mantém suas propriedades retentivas e não foi danificado durante o manuseamento, instalação ou processamento.
- 38) Primeiro ar: Refere-se ao ar filtrado que não foi interrompido antes do contacto com o produto exposto e com as superfícies de contacto do produto, e, portanto, tem menos probabilidade de ser contaminado antes de chegar à zona crítica.
- 39) *Form-Fill-Seal* (FFS): Um processo de enchimento automatizado, geralmente utilizado para produtos terminais esterilizados, que constrói o recipiente primário a partir de um rolo contínuo plano de filme de embalagem, enquanto simultaneamente preenche o recipiente formado com produto e sela os recipientes cheios num processo contínuo. Os processos FFS podem utilizar um sistema de única folha (onde um único rolo plano de filme é enrolado em si mesmo para formar uma cavidade) ou um sistema de dupla folha (onde dois rolos planos de filme são unidos para formar uma cavidade), muitas vezes com a ajuda de moldes a vácuo ou gases pressurizados. A cavidade formada é preenchida, selada e cortada em secções. Os filmes normalmente consistem em material polimérico, folha revestida de material polimérico ou outro material adequado.
- 40) Qualificação de vestuário: Um programa que estabelece, tanto inicialmente quanto numa base regular, a capacidade de um indivíduo de utilizar o vestuário completa.
- 41) Fornecimento de ar de Grau A: Ar que passa por um filtro qualificado como capaz de produzir ar de qualidade total de partículas de Grau A, mas onde não é necessário realizar monitorização contínua de partículas totais ou atender aos limites de monitorização viável de Grau A. Especificamente utilizado para a protecção de frascos totalmente coberto com tampa mas esta ainda não compressada.
- 42) Filtro de ar particulado de alta eficiência (HEPA): Filtro de ar particulado de elevada eficiência especificado de acordo com uma norma internacional relevante.

43) Intervenção inerente: Uma intervenção que é parte integrante do processo asséptico e é necessária para a configuração, operação rotineira e/ou monitorização (por exemplo, montagem asséptica, reposição de recipientes, amostragem ambiental). Intervenções inerentes são exigidas por procedimento ou instrução de trabalho para a execução do processo asséptico.

44) Dispositivo de ligação estéril intrínseco: Um dispositivo que reduz o risco de contaminação durante o processo de ligação; estes podem ser selados mecanicamente ou por fusão.

45) Cabeça de amostragem isocinética: Uma cabeça de amostragem concebida para perturbar o ar o mínimo possível, de modo que as partículas que entram no bico sejam as mesmas que passam pela zona sem o bico (ou seja, a condição de amostragem em que a velocidade média do ar que entra no bico da sonda de amostra é quase a mesma ( $\pm 20\%$ ) que a velocidade média do fluxo de ar naquele local).

46) Isolador: Um espaço fechado capaz de biodescontaminação interior reproduzível, com uma zona de trabalho interna que atende às condições de Grau A, que fornece isolamento contínuo e ininterrupto do interior em relação ao ambiente externo (por exemplo, ar de sala limpa circundante e pessoal). Existem dois tipos principais de isoladores:

(1) Sistemas de isoladores fechados que excluem a contaminação externa do interior do isolador por meio de transferência de material por ligação asséptica a equipamentos auxiliares, em vez de aberturas para o ambiente circundante. Sistemas fechados permanecem selados durante as operações;

(2) Sistemas de isoladores abertos que são concebidos para permitir a entrada e/ou saída contínua ou semicontínua de materiais durante as operações por meio de uma ou mais aberturas. As aberturas são concebidas (por exemplo, utilizando sobrepressão contínua) para excluir a entrada de contaminantes externos no isolador.

47) Lixiviáveis: Entidades químicas que migram para produtos a partir da superfície de contacto com o produto do equipamento de processamento ou a partir de seus recipientes nas condições normais de uso e/ou armazenamento.

48) Isolados em local: Microorganismos adequados e representativos do local que são frequentemente recuperados por meio da monitorização ambiental

dentro da zona/áreas classificadas, especialmente em áreas de Grau A e B, monitorização de pessoal ou nos resultados positivos de teste de esterilidade.

49) Liofilização: Um processo de secagem físico-químico concebido para remover solventes, por meio da sublimação, de sistemas aquosos e não aquosos, principalmente para alcançar a estabilidade do produto ou material. Liofilização é sinónimo do termo “freeze-drying”.

50) Processo asséptico manual: Um processo asséptico em que o operador compõe, enche, coloca e/ou sela manualmente um recipiente aberto com produto estéril.

51) Operador: Qualquer indivíduo que participa da operação de processo, incluindo pessoas de configuração da linha, de enchimento, de manutenção ou outros funcionários associados às actividades de fabrico.

52) Esterilização excessiva: Um processo que é suficiente para fornecer pelo menos uma redução de  $12 \log_{10}$  de microorganismos com um valor D mínimo de 1 minuto.

53) Paróquia: O “tubo” de polímero extrudado pela máquina BFS a partir do qual os recipientes são formados.

54) Passagens de transferências: Sinónimo de antecâmara (*vide* a definição de antecâmara), mas geralmente de tamanho menor.

55) Paciente: Humano ou animal que participa em ensaio clínico.

56) Tratamento térmico terminal pós-processo asséptico: Um processo terminal de calor húmido adoptado após o processo asséptico que demonstrou fornecer um nível de garantia de esterilidade (SAL)  $\leq 10^{-6}$ , mas onde os requisitos de esterilização por vapor (por exemplo,  $F_0 \geq 8$  min) não são cumpridos. Isso também pode ser benéfico na destruição de vírus que não podem ser removidos por filtração.

57) Pirogénio: Uma substância que induz uma reacção febril em pacientes que recebem injecções.

58) Sistema/Conexão de Transferência Rápida (RTP): Um sistema utilizado para a transferência de itens para RABS ou isoladores, de modo a minimizar

o risco para a zona crítica. Um exemplo seria um recipiente de transferência rápida com uma conexão α/β.

59) Matéria-prima: Qualquer ingrediente destinado ao uso no fabrico de um produto estéril, incluindo aqueles que podem não aparecer no produto farmacêutico final.

60) Sistema de Barreira de Acesso Restrito (RABS): Sistema que fornece um ambiente fechado, mas não totalmente selado, que atende às condições definidas de qualidade do ar (para processo asséptico de grau A), e utiliza uma estrutura com paredes rígidas e luvas integradas para separar seu interior do ambiente limpo circundante. As superfícies internas do RABS são desinfectadas e descontaminadas com um agente esporicida. Os operadores usam luvas, trajes parciais, RTPs e outras portas de transferência integradas para realizar manipulações ou transportar materiais para o interior do RABS. Devido à concepção, as portas do RABS são raramente abertas e apenas abertas sob condições estritamente pré-definidas.

61) Sistemas de uso único (SUS): Sistemas nos quais os componentes em contacto com o produto são utilizados apenas uma vez em substituição a equipamentos reutilizáveis, como linhas de transferência de aço inoxidável ou recipientes do produto a ser embalado. Os SUS indicados neste documento são aqueles que são utilizados em processos de fabrico de produtos estéreis e são normalmente compostos por componentes descartáveis, como bolsas, filtros, tubos, conectores, frascos de armazenamento e sensores.

62) Agente esporicida: Um agente que destrui esporos bacterianos e fúngicos quando utilizado em concentração suficiente por um tempo de contacto especificado. É esperado que ele mate todos os microrganismos vegetativos.

63) Produto estéril: Para fins deste documento, produto estéril refere-se a um ou mais dos elementos esterilizados expostos a condições assépticas e que, em última análise, compõem a substância activa estéril ou produto estéril final. Esses elementos incluem os recipientes, tampas e componentes do produto farmacêutico acabado. Ou, um produto que é tornado estéril por meio de um processo de esterilização terminal.

64) Filtro de grau esterilizante: Um filtro que, quando validado adequadamente, remove um desafio microbiano definido de um fluido ou gás

para produzir um filtrado estéril. Normalmente, tais filtros têm tamanhos de poros iguais ou inferiores a 0,22 µm.

65) Esterilização terminal: A aplicação de um agente ou condições de esterilização letal a um produto em seu recipiente final para alcançar um nível de garantia de esterilidade (SAL) predeterminado de 10-6 ou melhor (por exemplo, a probabilidade teórica de haver um único micro-organismo viável presente na superfície ou no interior da unidade esterilizada é igual ou inferior a 1 x 10-6 ou um em um milhão).

66) Fluxo de ar turbulento: Ar que não é unidireccional. O ar turbulento em salas limpas deve limpar a sala limpa por meio da diluição por fluxo misto e garantir a manutenção da qualidade do ar aceitável.

67) Fluxo de ar unidireccional: Um fluxo de ar que se move numa única direcção, de maneira estável e uniforme, e em velocidade suficiente para varrer repetidamente as partículas da área crítica de operação ou de detecção.

68) Unidade de fluxo de ar unidireccional (UDAF): Componente que fornece fluxo de ar unidireccional filtrado (anteriormente referido como Unidade de Fluxo de Ar Laminar ou LAF).

69) Pior caso: Um conjunto de condições que abrange limites e circunstâncias de processamento, incluindo aqueles dentro dos procedimentos operacionais padrão, que têm o maior potencial de falha do processo ou produto (quando comparado com condições ideais). Tais condições têm o maior potencial, mas nem sempre necessariamente, resultam na falha do produto ou do processo.

70) Sistema de água: Um sistema para produzir, armazenar e distribuir água, geralmente em conformidade com um grau específico da farmacopeia (por exemplo, água purificada e água para injecção (API)).

71) Valor Z: A diferença de temperatura que causa uma mudança de 10 vezes no valor D dos indicadores biológicos.

## **Apêndice III — Boas práticas de fabrico de produtos biológicos**

### **1. Âmbito**

O método de fabrico de substâncias e produtos bioactivos e destinados ao uso humano (doravante designados por substâncias e produtos bioactivos) constitui um factor crucial para se proceder a definição da supervisão e do controlo adequados, razão pela qual estes se caracterizam pelos seus métodos de fabrico. O presente apêndice visa fornecer orientações sobre o fabrico de substâncias e produtos bioactivos, não abrangendo, no entanto, os produtos de terapia avançada (*Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs*). A tabela em anexo apresenta o âmbito de aplicação deste apêndice, de natureza meramente descriptiva.

Este apêndice divide-se em duas partes principais, a primeira apresenta orientações complementares para o fabrico de substâncias e produtos bioactivos, abrangendo lotes de sementes e bancos de células, até ao controlo e a fiscalização da operação final; a segunda parte fornece orientações adicionais para categorias específicas de substâncias e produtos bioactivos. O apêndice deve ser aplicado com as Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos (GMP) e os demais apêndices relacionados.

Os antibióticos não são classificados como produtos biológicos, contudo, quando ocorrem fases biológicas de produção, podem ser aplicados as orientações contidas neste apêndice.

Em determinadas circunstâncias, outros regulamentos podem aplicar-se aos materiais de partida para produtos biológicos, nomeadamente, quando se tratam de tecidos e células de origem humana utilizados como materiais de partida para medicamentos, podendo a doação, aquisição, teste, tratamento, conservação, armazenamento e distribuição estar sujeitos à supervisão legal dos respectivos países e/ou regiões envolvidos. Quando estes tecidos e células são utilizados como substâncias activas de alguns produtos biológicos referidos neste apêndice, aplicam-se as normas das GMP e outras regulamentações farmacêuticas; no caso da utilização de sangue ou seus componentes como material de partida para medicamentos, a legislação dos respectivos países e/ou regiões pode determinar a selecção de doadores, bem como a exigências técnicas relativas à recolha, teste,

tratamento, armazenamento e distribuição do sangue e dos seus componentes.

O fabrico e o controlo dos organismos geneticamente modificados devem observar os requisitos dos respectivos países e/ou regiões, devendo ser estabelecidas e mantidas medidas adequadas de contenção nas instalações onde de quaisquer microrganismos geneticamente modificados são tratados. Devem igualmente ser estabelecidos e mantidos níveis de biossegurança adequados em conformidade com as normas legais e regulamentares dos respectivos países e/ou regiões e não devem ser incompatíveis com os requisitos das GMP.

**Anexo: Descrição das actividades de fabrico no âmbito deste apêndice**

<b>Tipo e origem do material</b>	<b>Exemplos de produtos</b>	<b>A área sombreada a cinzento indica os procedimentos de fabrico aplicáveis no âmbito deste apêndice</b>			
1. Origem animal ou vegetal (não transgénico)	Heparinas, insulinas, enzimas, proteínas, extractos alergénicos, imunossoros	Recolha de plantas, órgãos, materiais de origem animal ou fluidos corporais <sup>1</sup>	Corte, mistura e/ou tratamento inicial	Isolamento e purificação	Manipulação, enchimento
2. Fermentação/ cultura celular de vírus ou bactéria	Vacinas virais ou bacterianas; enzimas, proteínas	Criação e manutenção do banco principal de células (MCB) <sup>2</sup> , banco de células de trabalho (WCB), semente principal de vírus (MVS), semente de vírus de trabalho (WVS).	Cultura celular e/ou fermentação	Inactivação (se aplicável), isolamento e purificação	Manipulação, enchimento
3. Fermentação/ cultura celular de biotecnologia	Produtos recombinantes, anticorpos monoclonais (mAb), alergénios, vacinas	Criação e manutenção do banco principal de células (MCB) <sup>2</sup> e banco de células de trabalho (WCB), lote principal de sementes (MSL), lote de sementes de trabalho	Cultura celular e/ou fermentação	Isolamento, purificação, modificação	Manipulação, enchimento
4. Origem animal (transgénica)	Proteínas recombinantes	Banco transgénico principal e banco transgénico de trabalho	Recolha, corte, mistura e/ou tratamento inicial	Isolamento, purificação, modificação	Manipulação, enchimento
5. Origem vegetal (transgénica)	Proteínas recombinantes, vacinas, alergénios	Banco transgénico principal e banco transgénico de trabalho	Plantação, colheita <sup>3</sup>	Extracção inicial, isolamento, purificação, modificação	Manipulação, enchimento
6. Origem humana	Enzimas derivadas de urina, hormonas	Recolha de fluido corporal <sup>4</sup>	Mistura e/ou tratamento inicial	Isolamento e purificação	Manipulação, enchimento
7. Origem humana (células e tecidos)	Produtos provenientes de células e tecidos (não classificados como medicamentos de terapia avançada ATMPs)	Doação, aquisição e teste de tecidos/células iniciais	Tratamento inicial, isolamento e purificação	Isolamento de células, cultura, purificação, combinação com componentes não celulares	Manipulação, combinação, enchimento

Aumento dos requisitos das GMP (Boas Práticas de Fabrico)

<sup>1</sup> Consulte o âmbito de aplicação dos princípios das GMP relativo aos “produtos de origem animal”;

<sup>2</sup> Consulte o âmbito de aplicação dos princípios das GMP relativo aos “sistemas de lotes de sementes e de bancos de células”;

<sup>3</sup> Pode consultar os princípios contidos nos documentos técnicos aplicáveis dos países e/ou regiões relevantes;

<sup>4</sup> Para os princípios de aplicação das GMP, consulte a secção “Âmbito”.

## 2. Princípios

O fabrico de substâncias e produtos bioactivos envolve considerações decorrentes da natureza das características dos seus produtos e processos de fabrico. Devem adoptar-se medidas preventivas específicas durante o fabrico, o controlo e a gestão dos produtos biológicos.

Ao contrário dos medicamentos convencionais, produzidos por técnicas químicas e físicas com elevada consistência, o fabrico de substâncias e produtos bioactivos envolve processos e materiais biológicos, como a cultura de células ou a extração de organismos vivos. Estes processos de fabrico biológico apresentam variabilidade inherente, pelo que a abrangência e as características dos subprodutos também podem variar. Pelo exposto, os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM) revelam-se fundamental para esta categoria de material e devem ser aplicados na elaboração de estratégias de controlo em todas as fases do fabrico, a fim de minimizar a variabilidade, reduzindo as oportunidades de contaminação e contaminação cruzada.

Como os materiais utilizados no processo de cultura e as condições de fabrico visam criar condições para o crescimento de células e microrganismos específicos, acabam por favorecer o crescimento de contaminantes microbianos exógenos. Adicionalmente, a capacidade de determinados produtos para resistir às várias técnicas de purificação pode ser limitada, nomeadamente as técnicas destinadas a inactivar ou eliminar contaminantes virais exógenos. Consequentemente, a concepção de processos de fabrico, equipamentos, instalações e utilidades públicas, as condições de preparação e adição de soluções tampão e reagentes, a amostragem, bem como a formação dos operadores são considerados factores essenciais de consideração para minimizar tais incidentes de contaminação.

As especificações relativas aos produtos (por exemplo, as especificações constam das monografias das farmacopeias, na autorização de ensaios clínicos e na autorização de comercialização) determinarão se e em que fase as substâncias e materiais devem ter um nível definido de carga biológica ou precisam de ser estéreis. Da mesma forma, o fabrico deve cumprir outras especificações previstas na autorização de ensaios clínicos ou na

autorização de comercialização (por exemplo, número de gerações (duplicações e passagens) entre lotes de sementes e bancos de células).

Para os materiais biológicos que são impossíveis de ser esterilizados (por exemplo, por filtração), a operação asséptica é obrigatória e, destina-se a minimizar a introdução de contaminantes. Se houver outros documentos de orientação, estes devem ser consultados para verificar os métodos específicos de fabrico, tal como remoção ou inactivação de vírus. Devem ter um controlo e monitorização adequado de ambiente, e, sempre que possível, utilizar sistemas fechados, acompanhados por sistemas de limpeza *in situ* e de esterilização *in situ*, de modo a reduzir significativamente os riscos de contaminação accidental e de contaminação cruzada.

O controlo envolve geralmente técnicas analíticas biológicas que apresentam maior variabilidade do que as determinações físico-químicas. Por esse motivo, um processo de fabrico robusto é crucial, e o controlo do processo assume uma importância particular no fabrico de substâncias e produtos bioactivos.

Os produtos biológicos que contenham tecidos ou células humanas devem cumprir os requisitos nacionais e/ou regionais para a codificação, tratamento, conservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células humanas. A recolha e o teste destes materiais devem ser efectuados de acordo com um sistema adequado de qualidade e em conformidade com os requisitos dos países e/ou regiões aplicáveis. Além disso, os requisitos nacionais e/ou regionais de rastreabilidade aplicam-se a todas as fases, desde os doadores (com manutenção da confidencialidade) aos estabelecimentos de fabrico e preparação de tecidos, estendendo-se às instituições que utilizam os produtos de acordo com a legislação farmacêutica.

As substâncias e produtos bioactivos devem observar as orientações nacionais e/ou regionais aplicáveis, a fim de minimizar o risco de transmissão de agentes patogénicos responsáveis pela encefalopatia espongiforme transmissível (TSE) animal através de medicamentos para uso humano e veterinário.

## Parte I: Orientações gerais

### Pessoal

1. O pessoal que trabalha nas áreas de produção e teste de substâncias e produtos bioactivos – incluindo o pessoal envolvido na limpeza, manutenção ou controlo de qualidade – deve receber formação e reciclagem periódica específica para os produtos fabricados e para o seu trabalho, incluindo medidas específicas de segurança para proteger não só os produtos, como também o pessoal e o meio ambiente.
2. Deve ter-se em consideração o estado de saúde do pessoal de modo a garantir a segurança do produto. Sempre que necessário, o pessoal responsável pela produção, manutenção, teste e cuidados (e inspecções) dos animais deve ser vacinado com vacinas específicas adequados e submeter-se periodicamente a exames médicos.
3. Sempre que ocorrer qualquer alteração no estado de saúde que possa afectar adversamente a qualidade do produto, o pessoal deve ser impedido de trabalhar nas áreas de produção, devendo manter-se registos adequados. A produção de vacinas antituberculose (BCG) e de produtos de tuberculina deve ser limitada a trabalhadores que sejam monitorizados através de verificações regulares do estado imunológico ou radiografias torácicas. A monitorização da saúde do pessoal deve ser proporcional aos riscos, o pessoal em contacto com organismos perigosos devem procurar aconselhamento médico.
4. Quando necessário para minimizar o risco de contaminação cruzada, deve limitar-se a circulação de todo o pessoal, incluindo o de controlo de qualidade, manutenção e limpeza, de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Em regra, o pessoal não deve atravessar áreas de exposição a microrganismos vivos, organismos geneticamente modificados, toxinas ou animais para áreas de manipulação de outros produtos, produtos inactivados ou organismos diferentes. Sempre que a travessia inter-área não possa ser evitada, devem ser implementadas medidas de controlo de contaminação adequadas, de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM).

## Instalações e equipamentos da fábrica

5. Como parte da estratégia de controlo, o nível de controlo ambiental da contaminação por partículas e microrganismos nas instalações de produção deve ser adequado às substâncias activas, aos produtos intermédios ou

acabados e aos respectivos procedimentos de fabrico, tendo em conta o nível potencial de contaminação dos materiais de partida e os riscos para os produtos. O programa de monitorização ambiental deve complementar os métodos de detecção de microrganismos específicos – como organismos hospedeiros, leveduras, bolores e anaeróbios, etc. – de acordo com os resultados da avaliação dos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM).

6. As instalações de produção e armazenamento, os processos e as classificações ambientais devem ser concebidos de modo a prevenir a contaminação externa dos produtos. Embora a contaminação possa tornar-se evidente durante processos como a fermentação e cultura de células, a prevenção de contaminação é mais adequada do que a detecção e remoção. Nas situações em que o produto esteja exposto ao ambiente operacional devido a processos não fechados – por exemplo, durante a adição de suplementos, meios de cultura, soluções tampão ou gases – devem ser implementadas medidas de controlo em conformidade com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM), incluindo controlo de engenharia e ambiental. Ao seleccionar o gradiente de classificação ambiental e as medidas de controlo associados, os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM) devem ter como referência os princípios e orientações da secção correspondente das “Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Estéreis”.

7. Devem ser utilizadas áreas de produção exclusivas para a manipulação de células vivas. Devem ser utilizadas áreas de produção exclusivas para a produção de organismos patogénicos (ou seja, nível de biossegurança 3 ou 4, ou seus equivalentes).

8. A produção em instalações de produção conjunta de múltiplos produtos só é aceitável quando as seguintes factores de consideração e medidas, ou equivalentes, conforme os tipos de produtos envolvidos, fazem parte de uma estratégia de controlo eficaz para a prevenção da contaminação cruzada:

(a) Conhecimento das características essenciais de todas as células, organismos e quaisquer agentes adventícios (por exemplo, patogenicidade, detectabilidade, persistência e sensibilidade à inactivação) dentro da mesma instalação;

- (b) Quando a produção é caracterizada por múltiplos lotes pequenos a partir de diferentes materiais de partida, os factores de risco tais como o estado de saúde dos doadores e o risco de perda total do produto devem ser levados em consideração ao avaliar a viabilidade de operações simultâneas durante o processo de elaboração da estratégia de controlo;
- (c) Os organismos vivos e os seus esporos são impedidos de entrar em áreas ou equipamentos não relacionados, bloqueando todas as vias potenciais de contaminação cruzada, utilizando componentes descartáveis (*single-use*) e adoptando medidas de engenharia, tais como sistemas fechados;
- (d) Medidas de controlo para remover organismos e esporos antes do fabrico subsequente de outros produtos, estas medidas de controlo devem também ter em conta o sistema de climatização. A limpeza e descontaminação de organismos e esporos devem ser validadas;
- (e) Quando os microrganismos produzidos são capazes de persistir no ambiente de produção e existirem métodos de detecção apropriados, efectua-se a monitorização ambiental dos microrganismos alvo nas áreas adjacentes durante a produção e após a conclusão da limpeza e descontaminação. Nas áreas onde se tratam organismos vivos e/ou formadores de esporos, é necessário ter em atenção os riscos associados à utilização de certos equipamentos de monitorização — por exemplo, monitor de partículas em suspensão (aerossóis);
- (f) Os produtos, equipamentos, equipamentos auxiliares (por exemplo, para calibração e verificação) e artigos descartáveis são movimentados dentro e removidos dessas áreas de modo a evitar a contaminação de outras áreas, outros produtos ou fases diferentes do processo (por exemplo, evitar a contaminação de produtos inactivados ou toxoidizados com produtos não inactivados);
- (g) Produção faseada.

9. No que diz respeito às operações de manipulação, enchimento e embalagem, as necessidades de uma instalação exclusiva depender dos factores referidos acima e de considerações adicionais, tais como as exigências específicas dos produtos biológicos e as características dos outros produtos da mesma instalação, incluindo quaisquer produtos não

biológicos. Outras medidas de controlo aplicáveis à operação final podem incluir ordem específica de adição, a velocidade de mistura, o controlo de tempo e de temperatura, restrições de iluminação, e procedimentos de contenção e de limpeza em caso de fugas.

10. As medidas e os procedimentos necessários para a contenção (ou seja, para a segurança do ambiente e do pessoal operacional) não devem entrar em conflito com as medidas e os procedimentos para garantir a qualidade dos produtos.

11. As unidades de tratamento de ar devem ser concebidas, construídas e mantidas de modo a minimizar o risco de contaminação cruzada entre as diferentes áreas de fabrico, podendo ser necessário instalar unidades de tratamento de ar específicas para determinadas áreas. De acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM), deve considerar-se a adopção do sistema de ar condicionado de passagem única.

12. As áreas de pressão positiva devem ser utilizadas para processar produtos estéreis, mas, por motivo de contenção, é aceitável a pressão negativa em determinadas áreas expostas a agentes patogénicos. Quando as áreas de pressão negativa ou as cabines de segurança forem utilizadas para o tratamento asséptico de materiais com risco particular (por exemplo, agentes patogénicos), devem ser instaladas, em seu redor, áreas de limpeza com pressão positiva de nível adequado, definindo claramente o gradiente de pressão adequado e os parâmetros de alerta apropriados para monitorização contínua.

13. Os equipamentos destinados ao processamento de organismos vivos e de células (incluindo dispositivos de amostragem) devem ser concebidos de modo a evitar qualquer tipo de contaminação durante a operação.

14. O sistema de contenção de nível 1 (barreiras primárias) deve ser concebido e testado periodicamente para garantir a prevenção da fuga de substâncias biológicas para o ambiente de trabalho imediato.

15. Sempre que possível, devem ser utilizados sistemas de limpeza no local e de vaporização no local (esterilização no local). As válvulas nos recipientes de fermentação devem ser completamente esterilizáveis por vapor.

16. Os filtros das saídas de ventilação devem ser hidrofóbicos e ser sujeitos a testes de integridade em intervalos, de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM) adequados, de modo a verificar a sua vida útil prevista.

17. O sistema de drenagem deve ser concebido no sentido de assegurar a neutralização ou descontaminação eficaz das águas residuais, minimizando o risco de contaminação cruzada. A legislação aplicável deve ser cumprida para minimizar o risco de contaminação do ambiente externo, de acordo com o risco associado à natureza biologicamente perigosa dos materiais residuais.

18. Devido à variabilidade inerente dos produtos biológicos ou dos processos de produção, as matérias-primas relevantes/críticas (por exemplo, meios de cultura e soluções tampão) devem ser medidas ou pesadas durante o processo de fabrico. Nestes casos, uma pequena quantidade destas matérias-primas pode permanecer armazenada na área de produção por um período específico, conforme critérios definidos (por exemplo, durante a produção do lote em curso ou produção faseada ).

## Animais

19. Muitas espécies animais são utilizadas na produção de diversos produtos biológicos. As origens destas espécies animais podem ser divididos em duas categorias:

(a) Grupos de animais, rebanhos, aves vivos: exemplos incluem vacinas contra a vacina poliomielite; equídeos, ovinos e caprinos para produção de soro antiveneno e antitetânico; felinos para obtenção de alergénios; coelhos, roedores e hamsters na produção de vacinas contra a raiva; e animais geneticamente modificados como cabras ou bovinos para produção de proteínas vacina contra a poliomielite (macacos), imunossoros contra venenos de cobra e tétano (cavalos, ovelhas e cabras), alergénios (gatos), vacina contra a raiva (coelhos, ratos e hámsteres), produtos transgénicos (cabras, gado);

(b) Materiais de origem animal derivados *post mortem* e procedentes de estabelecimentos como matadouros: exemplos incluem enzimas, anticoagulantes e hormonas obtidos de matadouros (ovinos ou suínos).

Além disso, os animais podem ser utilizados em ensaios coerentes de controlo de qualidade, por exemplo, pirogenicidade (coelhos), ou em ensaios de potência específicos, por exemplo, vacina contra a tosse convulsa (ratos), vacina antituberculose (BCG) (cobaias).

20. Para além do cumprimento das disposições relativas à encefalopatia espongiforme transmissível (TSE), outros agentes patogénicos exógenos (por exemplo, zoonoses e doenças de origem animal) devem ser objecto de monitorização e registo no âmbito de um programa contínuo de saúde. Ao elaborar tal programa, devem ser solicitadas recomendações de especialistas. Deve investigar-se o estado de saúde de animais de origem/doadores sempre que haja indícios de condição física precária, a fim de avaliar a adequabilidade de contínua utilização destes e de outros animais com os quais contactaram (na produção, como fonte de materiais de partida ou matéria-prima, no controlo de qualidade e no teste de segurança), e registar-se as decisões tomadas. Devem existir procedimentos de revisão que suportem o processo de tomada de decisão sobre a adequabilidade contínua de substâncias ou produtos bioactivos em que materiais de partida e primas-matérias de origem animal foram utilizados ou incorporados. Este processo de tomada de decisão poderá incluir a reanálise de amostras anteriormente recolhidas do mesmo doador animal, quando aplicável, para confirmar o último resultado negativo do doador animal. O período de suspensão de medicamentos administrados aos animais de origem/doadores deve ser documentado e utilizado para determinar a remoção desses animais do programa por período definido.

21. Deve prestar-se atenção à prevenção e monitorização de infecções em animais de origem/doadores. As medidas devem incluir a origem, as instalações, a criação, os procedimentos de biossegurança, os regimes de testes, o controlo de cama e alimentação. Tais medidas são particularmente importantes para animais livres de patógenos específicos, nos quais os requisitos das monografias das farmacopeias devem ser cumpridos. A monitorização das instalações de criação e da saúde deve ser definido para outras categorias de animais (por exemplo, aves ou rebanhos saudáveis).

22. Para produtos fabricados a partir de animais transgénicos, deve manter-se a rastreabilidade do processo da sua criação a partir dos animais de origem.

23. Deve observar-se as exigências nacionais e/ou regionais relevantes relativas à protecção dos animais utilizados para fins científicos. As instalações de criação destinadas aos animais utilizados na produção e controlo de substâncias e produtos de bioactivos devem ser separadas das áreas de produção e de controlo.

24. Devem definir-se, monitorizar-se e registar-se critérios-chave específicos para diferentes espécies dos animais; tais critérios podem incluir idade, peso e estado de saúde dos animais.

25. Deve existir um sistema de identificação para os animais, as substâncias biológicas e os testes realizados, de modo a evitar qualquer risco de confusão e controlar todos os perigosos identificados.

#### Documentação

26. Os materiais de partida e as matérias-primas podem necessitar de documentação adicional relativa à fonte, origem, cadeia de distribuição, métodos de fabrico e medidas de controlo adoptadas, de modo a assegurar um nível adequado de controlo, incluindo a qualidade microbiológica.

27. Alguns tipos de produtos podem exigir uma definição específica dos materiais necessários à composição do lote, nomeadamente as células.

28. Na utilização de células ou tecidos humanos doados, deve ser assegurada a rastreabilidade completa de todo o processo, desde os materiais de partida e as matérias-primas – incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos – até à confirmação de recepção dos produtos no ponto de utilização, mantendo simultaneamente a privacidade pessoal e a confidencialidade das informações relacionadas com a saúde. Os registos de rastreabilidade devem ser mantidos por um período de 30 anos após a data de expiração do produto. Deve ser dada atenção especial à manutenção da rastreabilidade de produtos para casos de uso especial, como células correspondentes a doadores. Caso componentes sanguíneos sejam utilizados como materiais de partida ou matérias-primas no fabrico de produto, os requisitos de rastreabilidade e a notificação de reacções e eventos adversos graves devem cumprir a legislação dos países e/ou regiões em causa.

#### Produção

29. Dada a variabilidade inherente de muitas substâncias e produtos bioactivos, os passos utilizados para melhorar a robustez do processo de fabrico devem ser reavaliados durante a revisão da qualidade dos produtos, de modo a reduzir a variabilidade do processo de fabrico e aumentar a reproducibilidade em diferentes fases do ciclo de vida do produto, como a concepção do processo de fabrico.

30. Uma vez que as condições de cultura, meios de cultura e os reagentes são concebidos para promover o crescimento de células ou microrganismos, geralmente em cultura pura, deve-se prestar especial atenção à estratégia de controlo, garantindo passos seguros que evitem ou minimizem a ocorrência de cargas biológicas imprevistas, metabólitos e endotoxinas. Para produtos de origem celular ou de tecidos, sendo os lotes produzidos geralmente pequenos, deve controlar-se o risco de contaminação cruzada entre preparações celulares de diferentes doadores com estados de saúde distintas, conforme os procedimentos e requisitos estabelecidos.

#### Materiais de partida e matérias-primas

31. Deve definir-se claramente a fonte, origem e adequabilidade dos materiais de partida e matérias-primas (por exemplo, crioprotectores, células alimentadoras, reagentes, meios de cultura, soluções tampão, soro, enzimas, citocinas e factores de crescimento). Quando forem necessárias análises demoradas, poderá permitir-se o processamento dos materiais de partida antes de obter os resultados dos testes. O uso de materiais potencialmente desconformes e os riscos do seu impacto potencial sobre outros lotes devem ser claramente compreendidos e avaliados de acordo com os princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Neste caso, a liberação dos produtos acabados depende dos resultados satisfatórios dos testes. Além disso, todos os materiais iniciais devem ainda ser identificados segundo os requisitos aplicáveis à sua fase de produção.

32. Deve avaliar-se o risco de contaminação dos materiais de partida e das matérias-primas ao longo da cadeia de fornecimento, especialmente, agentes causais de encefalopatia espongiforme transmissível (TSE). Além disso, deve igualmente ser tido em conta o risco associado aos materiais que entram em contacto directo com o equipamento de fabrico ou com o produto (por exemplo, meios de cultura utilizados em ensaios de

enchimento de meios e lubrificantes susceptíveis de contactarem com o produto).

33. Uma vez que os riscos introduzidos por contaminação e as suas consequências para os produtos acabados são relevantes em todas as fases do fabrico, devem ser estabelecidas estratégias de controlo com base nos princípios e nas orientações aplicáveis das “Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos Estéreis”, a fim de proteger os produtos e as operações de manipulação de solução, soluções tampão e outros aditivos. Para os produtos em que não é possível a realização da esterilização final, o controlo da qualidade dos materiais de partida e das matérias-primas, bem como o controlo do processo estéril de fabrico são particularmente críticos. Quando os tipos e os limites de carga biológica permitidos por uma autorização de ensaio clínico ou por uma autorização de comercialização forem especificados (por exemplo, na fase em relação às substâncias activas), as estratégias de controlo devem definir claramente os métodos para manter a carga biológica dentro dos limites especificados.

34. Sempre que for necessário esterilizar materiais de partida ou matérias-primas, deve utilizar-se, quando apropriado, o método de tratamento térmico. Podem utilizar-se, quando necessário, outros métodos adequados, tais como irradiação e filtração, para proceder a inactivação dos materiais biológicos.

35. Para reduzir a carga biológica associada à aquisição de tecidos e células vivos, poderá ser necessário recorrer a outras medidas (por exemplo, antibióticos) durante a fase inicial de produção. Tais medidas deverão ser evitadas quando possível, caso se revelem indispensáveis, a sua utilização plausível deverá ser justificada, quando for o caso, eliminada nas fases do processo de fabrico indicadas na autorização de ensaios clínicos ou na autorização de comercialização.

36. A doação, aquisição e teste de tecidos e células humanas utilizados como materiais de partida para produtos biológicos devem cumprir os requisitos na legislação aplicável. Deve manter-se a rastreabilidade de tecidos e células humanas utilizados como materiais de partida para produtos biológicos desde os doadores até aos lotes dos produtos acabados. Devem ser tomadas medidas adequadas entre o fabricante e o fornecedor de tecidos e células no que diz respeito à transferência de informações sobre

a saúde do doador que possam tornar-se disponíveis após o fornecimento do material de partida e que possam ter um impacto na qualidade ou segurança do produto fabricado a partir desse material de partida.

- (a) A aquisição, doação e teste de tecidos e células humanas são objecto de regulamentação em alguns países/regiões. Esses estabelecimentos de fornecimento têm de obter as devidas autorizações emitidas pelas autoridades competentes locais, as quais devem ser verificadas como parte da gestão de fornecedor de materiais de partida.
- (b) A importação de células ou tecidos humanos deve obedecer aos padrões de qualidade e segurança dos respectivos países/regiões. A rastreabilidade e a notificação de reacções adversas graves e eventos adversos graves deve cumprir os requisitos regulamentares aplicáveis.
- (c) Em determinadas circunstâncias, as células e tecidos utilizados como materiais de partida podem ser processados nas instituições fornecedoras.
- (d) Tecidos e células humanas só devem ser expedidos para o fabricante após a liberação pelo responsável da instituição fornecedora. Depois, estes materiais ficam sujeitos aos requisitos normais de controlo aplicáveis aos materiais de partida. Cabe ao fabricante de medicamentos obter o resultado de análise de todos os tecidos/células junto da instituição fornecedora e para sustentar a decisão de colocar em quarentena ou armazém adequadamente aos materiais. Se o fabrico tiver de iniciar-se antes da recepção dos resultados analíticos da instituição fornecedora, e o fabricante já tiver implementado medidas de controlo para prevenir a contaminação cruzada com os tecidos e células liberados pelo responsável da instituição fornecedora, estes podem ser expedidos para o fabricante de medicamentos.
- (e) O transporte de tecidos e células humanas para o estabelecimento de fabrico deve ser controlado por um acordo escrito entre as partes responsáveis, o estabelecimento de fabrico deve conservar documentação comprovativa do cumprimento das condições específicas de armazenamento e transporte.
- (f) Deve manter-se a continuidade dos requisitos de rastreabilidade iniciados desde a instituição fornecedora até ao destinatário, e vice-versa, incluindo os materiais que entram em contacto com as células ou tecidos.

(g) As partes responsáveis (por exemplo, fabricante, instituição fornecedora, promotor e titular da autorização de comercialização) devem celebrar acordos técnicos que definam claramente as tarefas de cada parte, incluindo o responsável pela liberação e o director técnico.

37. Caso sejam utilizadas células de origem humana ou animal como células alimentadoras durante o processo de fabrico, deve exercer-se controlo adequado sobre a sua origem, teste, transporte e armazenamento, incluindo o cumprimento dos requisitos de controlo de células humanas estabelecidos pelas autoridades competentes do país/região aplicável.

#### Sistemas de lotes de sementes e bancos de células

38. Para evitar deriva de características que pode resultar de subculturas repetidas ou múltiplas gerações, a produção de substâncias e produtos bioactivos obtidos por cultura microbiana, cultura celular ou propagação em embriões e animais deve basear-se em sistemas de lotes de sementes principais de vírus e de lotes de sementes de vírus de trabalho, e/ou de bancos de células.

39. O número de gerações (duplicações e pasagens) entre os lotes de sementes ou bancos de células, as substâncias bioactivas e os produtos acabados devem estar em conformidade com as especificações relativas à autorização de ensaios clínicos ou autorização de comercialização.

40. Como parte da gestão do ciclo de vida do produto, o estabelecimento de lotes de sementes e bancos de células (incluindo geração principal e geração de trabalho) deve ser realizado sob condições das GMP adequadas, isso deve incluir um ambiente controlado apropriado para proteger não só os lotes de sementes, como também os bancos de células e os operadores. Durante o estabelecimento de um lote de sementes e de um banco de células, não é permitido processar simultaneamente, na mesma área ou pela mesma pessoa, outros materiais activos ou infecciosos (por exemplo, vírus, linhas celulares ou estirpes celulares). Os princípios das GMP podem aplicar-se a todas as fases anteriores ao estabelecimento das gerações da semente principal ou do banco principal de células. Em todas as fases anteriores ao estabelecimento do banco principal de células (*pre-master bank*), a documentação deve estar disponível para garantir a rastreabilidade. Desde a origem inicial e a desenvolvimento genético, todos os assuntos relativos

aos componentes utilizados (por exemplo, reagentes de origem biológica) durante o desenvolvimento que possam afectar a segurança do produto, devem ser documentados. Para vacinas, aplicam-se os requerimentos das monografias das farmacopeias.

41. Após o estabelecimento do banco principal de células e do banco de células de trabalho, bem como do lote principal de sementes e do lote de sementes de trabalho, devem seguir-se procedimentos de quarentena e liberação que incluam caracterização e testes adequados para contaminantes. A adequabilidade contínua desses bancos e lotes deve ser demonstrada pela consistência das características e da qualidade dos produtos fabricados em lotes sucessivos. A estabilidade e a recuperabilidade dos lotes de sementes e dos bancos de células devem ser documentadas e os registo devem ser mantidos de forma a permitir avaliação de tendências.

42. Os lotes de sementes e os bancos de células devem ser armazenados e utilizados de forma a minimizar, os riscos de contaminação ou alteração (por exemplo, armazenados em recipientes selados com azoto líquido). Devem garantir o cumprimento das medidas para o armazenamento de diferentes sementes e/ou células na mesma área ou equipamento, a fim de evitar a mistura, e ter em conta a natureza infeciosa dos materiais para evitar a contaminação cruzada.

43. Os recipientes de armazenamento devem ser selados, claramente rotulados e mantidos a uma temperatura adequada, sendo necessário a manutenção dos registo de estoque. A temperatura de armazenamento deve ser registada continuamente e, quando utilizado, o nível de azoto líquido deve ser monitorizado. Quaisquer desvios que excedam os limites estabelecidos e as medidas correctivas e preventivas tomadas devem ser registados.

44. Deve proceder-se à divisão dos estoques, armazenando-os em locais diferentes, a fim de minimizar o risco de perda total. As medidas de controlo do local de armazenamento devem fornecer as garantias referidas no parágrafo anterior.

45. As condições de armazenamento e processamento dos materiais em estoque devem ser geridas segundo os mesmos procedimentos e parâmetros.

Um recipiente, uma vez retirado do sistema de gestão de lote de sementes / bancos de células, não deve ser devolvido ao estoque.

## Princípios operacionais

46. A gestão de alterações deve, periodicamente, ter em conta os efeitos, incluindo os efeitos acumulativos das alterações (por exemplo, no processo de fabrico), na qualidade, segurança e eficácia dos produtos acabados.

47. Devem ser identificados, verificados e registados os parâmetros operacionais críticos e outros parâmetros de entrada que influenciam a qualidade do produto, garantindo a conformidade contínua com os requisitos estabelecidos.

48. A estratégia de controlo para a entrada de artigos e materiais na área de produção deve basear-se nos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Em processos assépticos, artigos e materiais resistentes ao calor que entram na área limpa ou área limpa/contida devem, preferencialmente, fazê-lo através de autoclave de entrada dupla ou estufa com túnel de esterilização. Para artigos e materiais não resistentes ao calor, a entrada deve ser realizada através de câmara de ar com portas intertravadas, acompanhada de desinfecção de superfície eficaz nesta área. Quando os artigos e materiais forem embalados em múltiplas camadas (correspondentes ao número de etapas de entrada na área limpa) e passarem por câmara de ar com medidas de desinfecção de superfície apropriadas, é permitida a realização de esterilização noutras áreas.

49. As características de promoção do crescimento do meio de cultura devem ser demonstradas como adequadas ao seu uso previsto. Sempre que possível, o meio de cultura deve ser esterilizado *in situ*. Para a adição rotina de gases, meios de cultura, soluções ácidas ou básicas e agentes antiespumantes, etc. num fermentador, deve-se utilizar filtros de esterilização em linha sempre que viável.

50. A adição de materiais ou culturas ao fermentador e outros recipientes, assim como a amostragem devem ser realizadas sob condições rigorosamente controladas, de modo a evitar a contaminação. Durante estas operações de adição ou amostragem, deve-se assegurar que as conexões dos recipientes estão correctas.

51. Certos processos de produção, como a fermentação, requerem monitorização contínua, e esses dados devem integrar o registo do lote. No caso de processos de cultura contínua, devem ser considerados especialmente os requisitos de controlo de qualidade correspondentes a esse tipo de produção.

52. As operações de centrifugação e mistura de produtos podem levar à formação de aerossóis, sendo necessária a contenção de tais operações para minimizar a contaminação cruzada.

53. Incidentes de vazamento accidental devem ser tratados de forma rápida e segura, especialmente se envolverem organismos vivos. Medidas eficazes de descontaminação devem ser elaboradas para cada organismo ou grupos de organismos relacionados. Caso diferentes estirpes de uma mesma espécie de bactéria ou vírus altamente semelhantes estejam envolvidas, podem ser utilizadas estirpes representativas para validar a descontaminação, salvo se houver indícios de resistência significativa aos desinfectantes aplicáveis.

54. Se houver contaminação evidente (como vazamentos ou contaminação por aerossóis) ou quando organismos potencialmente perigosos estiverem envolvidos, os materiais de produção, os materiais de controlo de qualidade e os documentos devem ser adequadamente desinfectados ou, alternativamente, deve-se transmitir a informação por outros meios.

55. Quando ocorrer um processo de inactivação ou remoção de vírus durante a produção, devem ser tomadas medidas apropriadas para evitar o risco de recontaminação de produtos tratados por produtos não tratados.

56. Para produtos inactivados por adição de reagentes (por exemplo, microrganismos durante a produção de vacinas), o processo de fabrico deve garantir que os organismos vivos sejam completamente inactivados. Além de assegurar a mistura adequada da cultura e do inactivante, deve ser considerado o contacto suficiente de todas as superfícies de contacto dos produtos expostos à cultura viva e, se necessário, a transferência para um recipiente secundário para armazenamento.

57. O processo de cromatografia envolve o uso de diversos equipamentos. Em ambientes de produção em fases (isolamento temporal) ou produção em linha partilhada de múltiplos produtos, deve-se elaborar uma estratégia de

controlo para as matrizes de cromatografia, invólucros e equipamentos relacionados, com base nos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Deve-se evitar a reutilização da mesma matriz em diferentes etapas do mesmo processo. Os critérios de aceitação, as condições de operação, os métodos de regeneração, a vida útil e os métodos de desinfecção ou esterilização das colunas de cromatografia devem ser claramente definidos.

58. Se forem utilizados equipamentos e materiais tratados por irradiação, deve-se consultar as orientações referentes à aplicação de radiação ionizante no fabrico de medicamentos ou orientações constantes dos documentos técnicos equivalentes.

59. Para produtos acabados ou intermédios com risco especial, deve-se estabelecer um sistema de garantia da integridade de vedação dos recipientes após o enchimento e desenvolver procedimentos para lidar com vazamentos ou transbordamentos. Devem ser definidos procedimentos adequados para as operações de enchimento e embalagem, a fim de garantir que o produto permaneça dentro dos limites especificados, como hora e/ou temperatura.

60. As operações de tratamento de frascos contendo substâncias bioactivas devem prevenir a contaminação de outros produtos ou o vazamento dessas substâncias bioactivas para o ambiente de trabalho e o ambiente externo. A viabilidade desses organismos e o nível de biossegurança devem ser considerados como parte da gestão de risco.

61. Deve prestar-se atenção ao fabrico, impressão, armazenamento e uso de rotulagens, incluindo as informações específicas sobre os produtos destinados a pacientes individuais, tanto nas rotulagens de embalagem directa quanto externa. Para produtos de terapia autóloga, a embalagem externa deve exibir um código de identificação único do paciente e a indicação “uso exclusivo autólogo”; se não houver embalagem externa, isso deve ser indicado na embalagem directa.

62. Se forem adoptadas condições de armazenamento a temperaturas ultra-baixas, deve-se confirmar a compatibilidade da rotulagem sob essas condições de temperatura.

63. Caso, após a aquisição, sejam disponíveis informações sobre o doador (saúde humana ou animal) que possam afectar a qualidade do produto, essas

informações devem ser consideradas nos procedimentos de recolha do produto.

### Controlo de qualidade

64. O controlo de processo é ainda mais importante na garantia da consistência da qualidade de substâncias e produtos bioactivas do que em medicamentos convencionais. O teste de controlo de processo deve ser realizado em fases adequadas da produção para controlar as condições que são cruciais para a qualidade do produto acabado.

65. Quando for possível prolongar a duração do armazenamento de produtos intermédios (por dias, semanas ou mais), deve equacionar-se a inclusão dos lotes de produtos acabados produzidos a partir dos produtos intermédios com maior tempo de armazenamento no programa de monitorização contínua de estabilidade.

66. Para produtos celulares, os testes de esterilidade devem ser realizados em células ou bancos de células sob condições de cultura sem antibióticos, a fim de demonstrar a ausência de contaminação por bactérias e fungos, incluindo ser capaz de detectar organismos fastidiosos nas condições apropriadas.

67. Para os fins deste apêndice, produtos biológicos de curto prazo referem-se a produtos cuja validade é inferior a 14 dias do período da emissão dos resultados dos testes de esterilidade, e que devem ser liberados antes de todos os testes de controlo de qualidade do produto acabado (como os testes de esterilidade) serem concluídos. Deve ser estabelecida uma estratégia de controlo adequada para produtos biológicos de curto prazo, estes controlos devem ser estabelecidos baseados em uma compreensão aprofundada das características do produto e do seu processo de fabrico, e devem considerar o controlo e os atributos dos materiais de partida e das matérias-primas. Todos os procedimentos de liberação devem ser precisos e estar detalhadamente descritos, incluindo as responsabilidades dos diferentes indivíduos envolvidos na avaliação dos dados de produção e analíticos. A eficácia do sistema de garantia de qualidade deve ser avaliada continuamente, e os registo devem ser mantidos de forma a permitir a avaliação de tendências.

Quando a curta validade impede a conclusão dos testes do produto acabado, deve ser considerada a adopção de métodos alternativos (como testes rápidos de microrganismos) para obtenção de dados equivalentes de modo a suportar a liberação do lote. A confirmação da liberação do lote pode ser realizada em duas fases ou mais fases:

- (a) A avaliação dos registos de produção do lote e dos resultados de monitorização ambiental, se houver, deve ser realizada por pessoal designado. Esta avaliação deve abranger as condições de produção, todos os desvios dos procedimentos normais e os eventuais resultados analíticos, para serem revistos pelo responsável competente durante a confirmação inicial para a liberação do lote.
- (b) A avaliação dos resultados finais de análise e de outras informações disponíveis deve ser realizada pelo director técnico para completar a confirmação final da liberação. Devem ser estabelecidos procedimentos para regular as medidas necessárias a serem tomadas em caso de resultados de testes não conformes, incluindo, contacto com o pessoal clínico. Deve ser conduzida uma investigação abrangente desses incidentes, documentando-se as medidas correctivas e preventivas implementadas para evitar a sua recorrência.

## Parte II: Orientações exclusivas sobre tipos específicos de produtos

### B1. Produtos de origem animal

Esta orientação aplica-se a materiais de origem animal, incluindo aqueles provenientes de instituições como matadouros. Devido à complexidade e amplitude da cadeia de fornecimento desses materiais, devem ser implementadas medidas de controlo com base nos princípios de gestão de risco de qualidade (QRM). Além disso, devem ser referenciadas as exigências previstas nas monografias das farmacopeias relevantes, incluindo a necessidade de realizar testes específicos em fases designadas. Deve ser estabelecido um sistema de documentação que comprove a rastreabilidade da cadeia de fornecimento e defina claramente as responsabilidades de cada participante da cadeia, normalmente incluindo um fluxo grama (*process map*) detalhado e actualizado.

1. Deve ser estabelecido um programa de monitorização para doenças animais que afectam de interesse para saúde humana. Ao realizar avaliações

de risco e avaliações de factores de mitigação de risco, as organizações de tecidos devem consultar relatórios de prevalência de doenças nacionais publicados por fontes fidedignas, como a Organização Mundial de Saúde Animal. Além disso, informações provenientes de programas de monitorização e controlo de saúde em níveis nacional e local devem ser utilizadas como complemento, das quais em nível local inclui incluindo a origem dos animais (por exemplo, instalações de criação ou de alimentação) e as medidas de controlo durante o transporte para o matadouro.

2. Se o matadouro constituir fonte de fornecimento de tecidos animais, deve-se demonstrar que suas operações cumprem padrões rigorosos. Devem consultar-se relatórios de autoridades reguladoras nacionais ou regionais para verificar que o matadouro cumpre os requisitos aplicáveis em matéria de segurança e qualidade alimentares, saúde veterinária e fitossanitária.
3. As medidas de controlo em estabelecimentos como matadouros, destinadas a materiais de partida e matérias-primas, devem incluir elementos adequados do sistema de gestão da qualidade, de forma a assegurar um nível satisfatório de formação dos operadores, rastreabilidade, controlo e consistência dos materiais. Estas medidas podem ser de fontes além das GMP, desde que se demonstre um nível de controlo equivalente.
4. Devem ser estabelecidas medidas de controlo relativas à movimentação de materiais de partida e matérias-primas durante a produção e ao longo da cadeia de fornecimento, a fim de prevenir a intervenção de factores que possam afectar a qualidade destes materiais e matérias-primas, ou, pelo menos, devem ser fornecidos as evidências dos registos de tais actividades. Essas medidas devem abranger a movimentação entre os estabelecimentos de recolha inicial de materiais de partida e matérias-primas, estabelecimentos de purificação parcial e purificação final, estabelecimentos de armazenamento, pontos de transbordo, consolidadores de cargas e agentes, e devem ser registadas no sistema de rastreabilidade, incluindo os pormenores de organizações pertinentes, não conformidades, investigações e acções tomadas.
5. Os fornecedores de materiais de partida e matérias-primas devem ser objecto de auditorias periódicas para verificar a conformidade com os controlos de materiais de partida e matérias-primas em diferentes fases da

produção. Os problemas identificados devem ser investigados proporcionalmente à sua importância, sendo necessário preservar o registo completo. Além disso, devem existir sistemas relevantes para assegurar a implementação de eficazes medidas correctivas e preventivas.

## B2. Produtos alergénicos

Os materiais podem ser produzidos por extracção de fontes naturais ou por técnicas de DNA recombinante.

1. Deve ser feita uma descrição suficientemente detalhada dos materiais de origem, a fim de assegurar a consistência do fornecimento, incluindo, por exemplo, o nome comum e científico, a origem da espécie, a natureza, os limites de contaminantes e os métodos de recolha. Os materiais de origem animal devem ser provenientes de indivíduos saudáveis. Devem ser implementadas medidas de controlo de biossegurança adequadas para as colónias utilizadas na extracção de alergénios (como ácaros e animais). Os produtos alergénicos devem ser armazenados sob condições definidas para minimizar a deterioração.
2. Deve ser feita uma descrição detalhada e validação dos passos do processo de produção, incluindo pré-tratamento, extracção, filtração, diálise, concentração ou liofilização.
3. Deve ser feita uma descrição detalhada do processo de modificação dos extractos alergénicos modificados (como alergóides, conjugados). Os produtos intermédios produzidos durante o processo de produção devem ser identificados e controlados.
4. As misturas de extractos alergénicos devem ser preparadas a partir de extractos individuais de materiais de origem única. Cada extracto individual deve ser considerado uma substância activa.

## B3. Produtos de imunossoros de animal

1. Deve-se prestar especial atenção ao controlo de antigénios de origem biológica no sentido de garantir a sua qualidade, consistência e ausência de substâncias exógenas. A preparação dos materiais utilizados para a imunização dos animais de origem (como antigénios, transportadores de hapteno, adjuvantes e estabilizantes), bem como o armazenamento destes

materiais antes da imunização, deve ser realizada de acordo com procedimentos documentados.

2. Os cronogramas de imunização, recolha de sangue para teste e recolha final deve estar em conformidade com os cronogramas aprovados pela autorização de ensaios clínicos ou pela autorização de comercialização.

3. As condições de produção para a preparação de subfragmentos de anticorpos (como Fab ou F(ab')<sub>2</sub>) e quaisquer modificações subsequentes devem estar em conformidade com os requisitos de parâmetros validados e aprovados. Se as enzimas utilizadas forem compostas por múltiplos componentes, deve-se garantir sua consistência.

#### B4. Vacinas

1. Se forem utilizados ovos de galinha, deve-se garantir o estado de saúde de todas as populações de galinhas de origem utilizadas na produção de ovos (se as populações de galinhas estão livres de patógenos específicos ou saudáveis).

2. A integridade dos recipientes utilizados para armazenar produtos intermédios e os tempos de retenção devem ser verificados.

3. Os recipientes que contêm produtos inactivados não devem ser abertos ou amostrados em áreas onde há substâncias biológicas vivas.

4. Durante o processo de manipulação de produtos intermédios ou acabados, a ordem de adição dos ingredientes activos, adjuvantes e excipientes deve estar em conformidade com os requisitos de especificações.

5. Se for necessário usar organismos com níveis de biossegurança mais elevados (como cepas de vacinas pandémicas) durante a fabrico ou testes, devem ser estabelecidas medidas adequadas de contenção. Essas medidas de contenção devem ser aprovadas pelas autoridades competentes, e a documentação aprovada deve ser mantida para confirmação.

#### B5. Produtos recombinantes

1. As condições do processo de cultura celular, expressão de proteínas e purificação devem ser mantidas dentro dos limites de parâmetros validados, a fim de garantir a consistência do produto, e o controlo do conteúdo de

impurezas deve ser reduzido em níveis aceitáveis conforme estabelecido dentro da capacidade do processo. Dependendo do tipo de célula utilizada na produção, podem ser necessárias medidas adicionais para garantir a ausência de contaminação viral. Se o processo de produção envolver múltiplas colheitas, o tempo de cultura contínua deve estar dentro dos limites estabelecidos.

2. Os processos de purificação para remover proteínas de células hospedeiras desnecessárias, ácidos nucleicos, carboidratos, vírus e outras impurezas devem ser realizados dentro dos limites estabelecidos e verificados.

#### B6. Produtos de anticorpos monoclonais

1. Anticorpos monoclonais podem ser produzidos através de hibridomas de origem murina, hibridomas humanos ou técnicas de DNA recombinante. Devem ser estabelecidas medidas de controlo adequadas para as células de diferentes fontes (incluindo as células alimentadoras, se utilizadas) e os materiais utilizados para estabelecer hibridoma/estirpe celular, a fim de garantir a segurança e qualidade do produto. Deve-se verificar se as medidas de controlo estão dentro dos limites aprovados, com ênfase especial para ausência de contaminação viral. Os dados de produtos gerados na mesma plataforma tecnológica de produção podem ser utilizados para demonstrar sua adequabilidade.

2. No final do ciclo de produção e em caso de interrupção antecipada, os critérios de monitorização devem ser confirmados para garantir a conformidade com os limites aprovados.

3. As condições de produção para a preparação de subfragmentos de anticorpos (como Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv) e quaisquer modificações subsequentes (como marcação radioactiva, reacções de conjugação, ligações químicas) devem estar em conformidade com os requisitos de parâmetros validados.

#### B7. Produtos de animais transgénicos

A consistência dos materiais de partida transgénicos é mais difícil de controlar em comparação com a biotecnologia não transgénica. Portanto, os requisitos para demonstrar a consistência entre lotes de produtos são mais rigorosos.

1. Várias espécies podem ser utilizadas para a produção de produtos biológicos, que podem ser colectados e purificados através de fluidos corporais (como leite). Os indivíduos animais devem ser identificados de forma clara e única, e devem ser elaborados planos de contingência em caso de perda da identificação primária.
2. Devem ser definidas as organizações para a alimentação e o cuidado dos animais, a fim de minimizar o risco de contacto dos mesmos com patógenos e patógenos zoonóticos. Medidas apropriadas devem ser elaboradas para proteger o meio ambiente externo. Além disso, deve ser estabelecido um programa de monitorização de saúde e registados todos os resultados. Todos incidentes devem ser investigados e seu impacto no uso subsequente dos animais e nos lotes anteriores de produtos deve ser determinado. Deve-se ter o cuidado de garantir que os medicamentos utilizados no tratamento dos animais não contaminem o referido produto.
3. A genealogia dos animais fundadores até os animais de produção deve ser documentada de forma completa. Uma vez que uma linha transgénica será derivada de um único animal fundador genético, os materiais provenientes de diferentes linhas transgénicas não devem ser misturados.
4. As condições de colheita do produto devem estar em conformidade com os requisitos da autorização de ensaios clínicos ou da autorização de comercialização. O cronograma de colheita e as condições para a remoção dos animais da produção devem ser executados de acordo com os procedimentos e padrões aprovados.

## B8. Produtos de plantas transgénicas

A consistência dos materiais de partida transgénicos é mais difícil de controlar em comparação com a biotecnologia não transgénica. Portanto, os requisitos para demonstrar a consistência entre lotes de produtos são mais rigorosos.

1. Devem ser adoptadas medidas adequadas para prevenir a contaminação do banco transgénico principal e do banco de trabalho por materiais vegetais exógenos e agentes adventícios relacionados. Além disso, a estabilidade do gene dentro de um número definido de gerações deve ser monitorada.

2. As plantas devem ser identificadas de forma clara e única, e as características-chave da colheita, incluindo o estado de saúde, devem ser confirmadas em intervalos definidos durante todo o período de cultivo, para garantir a consistência da qualidade da produção.
3. Devem ser estabelecidas, sempre que possível, medidas de protecção para as colheitas, a fim de minimizar o risco de contaminação microbiana e de contaminação cruzada com plantas não relacionadas. Medidas devem ser elaboradas para prevenir a contaminação do produto por substâncias como pesticidas e fertilizantes. Além disso, deve ser estabelecido um programa de monitorização e registados todos os resultados. Todos incidentes devem ser investigados e seu impacto das colheitas nos planos de produção subsequentes deve ser determinado.
4. As condições para a remoção de plantas da produção devem ser claramente definidas. Limites aceitáveis devem ser estabelecidos para substâncias (por exemplo, proteínas hospedeiras) que possam interferir no processo de purificação, e os resultados dos testes devem ser confirmados como estando dentro dos limites aprovados.
5. Devem ser registados as condições ambientais (temperatura, precipitação) que possam afectar os atributos de qualidade e a produção da proteína recombinante deste a plantação, passando pelo cultivo, até à colheita, bem como o armazenamento temporário dos materiais colhidos. Na elaboração de critérios relevantes, deve-se referir aos princípios contidos em documentos técnicos apropriados dos países e/ou regiões relevantes.

## Terminologia

- 1) Adjuvante: Substância química ou biológica que pode melhorar a resposta imunológica ao抗原.
- 2) Medicamentos de terapia avançada (ATMP): Referem-se a medicamentos destinados ao uso humano que se enquadram nas seguintes categorias:
  - 2.1. Medicamentos de terapia génica (GTMP): Produtos biológicos que possuem as seguintes características:

2.1.1. Contêm substâncias activas que contêm ou consistem em ácido nucleico recombinante utilizado ou administrado aos seres humanos para regular, reparar, substituir, adicionar ou remover sequências génicas;

2.1.2. Os seus efeitos terapêuticos, preventivos ou diagnósticos estão directamente relacionados com a sequência de ácido nucleico recombinante contida ou com o produto da expressão génica dessa sequência.

2.2. Medicamentos de terapia com células somáticas: Produtos biológicos que possuem as seguintes características:

2.2.1. Contêm ou consistem em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial (*substantial manipulation*), de modo que as características biológicas, funções fisiológicas ou características estruturais relevantes para a finalidade clínica esperada foram alteradas; ou contêm ou consistem em células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função essencial no receptor e no doador;

2.2.2. Apresentam características direcionadas aos seres humanos, ou são utilizados ou administrados aos seres humanos com a intenção de tratar, prevenir ou diagnosticar doenças através dos efeitos farmacológicos, imunológicos ou metabólicos das suas células ou tecidos.

2.3. Produtos de engenharia de tecidos: Referem-se a produtos que:

2.3.1. Contêm ou consistem em células ou tecidos “engenheirados” e que

2.3.2. Apresentam características direcionadas aos seres humanos, ou são utilizados ou administrados aos seres humanos, com a intenção de regenerar, reparar ou substituir tecidos humanos.

Produtos de engenharia de tecidos podem conter células ou tecidos de origem humana ou animal, ou ambos. As células ou tecidos podem ser viáveis ou não viáveis. Esses produtos também podem conter outras substâncias, como produtos celulares, biomoléculas, biomateriais, substâncias químicas, suportes ou matrizes. Se o produto contém apenas ou é composto inteiramente por células e/ou tecidos humanos ou animais não viáveis, sem células ou tecidos viáveis, e não exerce efeitos

principalmente por meio de acções farmacológicas, imunológicas ou metabólicas, não se enquadra na definição.

As células ou tecidos devem ser considerados “engenheirados” se pelo menos uma das seguintes condições for atendida:

2.3.3. As células ou tecidos foram sujeitos a manipulação substancial (*substantial manipulation*), resultando em características biológicas, funções fisiológicas ou características estruturais relacionadas à regeneração, reparação ou substituição esperadas, ou

2.3.4. Essas células ou tecidos não se destinam a ser utilizados para a mesma função essencial no receptor que no doador.

2.4. Medicamentos combinados de terapia avançada (ATMPs): Referem-se a medicamentos de terapia avançada que atendem às seguintes condições:

2.4.1. Devem incluir um ou mais dispositivos médicos ou um ou mais dispositivos médicos implantáveis activos como parte do produto, e

2.4.2. A sua parte celular ou tecidual deve conter células ou tecidos viáveis, ou as células ou tecidos não viáveis contidos devem ter efeitos no corpo humano que podem ser considerados igualmente relevantes em relação ao dispositivo associado.

2.5. Produtos classificados ou reconhecidos como medicamentos de terapia avançada pelas autoridades competentes de acordo com a legislação aplicável.

3) Alergóides: Alergénios que foram modificados quimicamente para reduzir a reactividade da IgE.

4) Anticorpo: Proteínas produzidas pelos linfócitos B que se ligam a抗ígenos específicos. Os anticorpos podem ser divididos em dois tipos principais com base nas principais diferenças em seus métodos de produção.

4.1. Anticorpos monoclonais (MAb): Conjunto homogéneo de anticorpos obtidos a partir de um único clone de linfócito ou por tecnologia recombinante, e que se ligam a um único epitopo de抗ígeno.

4.2. Anticorpos policlonais: Derivados de diferentes clones de linfócitos, produzidos em humanos e animais, que reagem a epitopos de抗énios em maioria das moléculas que “não pertencem ao próprio organismo”.

5) Antigénio: Substância capaz de induzir uma resposta imunológica específica (por exemplo, toxinas, proteínas estranhas, bactérias, células de tecidos).

6) Área: Um conjunto específico de salas dentro de um edifício relacionadas ao fabrico de qualquer um produto ou vários produtos, que compartilham uma unidade de tratamento de ar comum.

7) Director técnico: Profissional reconhecido pelas autoridades competentes, com a formação científica e técnica básica necessária, além de experiência. O director técnico realiza a confirmação dos lotes de acordo com a autorização de comercialização ou ensaio clínico. Após a confirmação, o lote do medicamento pode ser liberado para venda ou fornecimento ao mercado. O director técnico é totalmente responsável pela liberação do produto.

8) Carga biológica: Nível e tipo de microrganismos presentes em matérias-primas, meios de cultura, substâncias biológicas, intermediários ou produtos (sejam nocivos ou não); quando seu conteúdo e/ou tipo excede as especificações, considera-se contaminação.

9) Produtos biológicos: Produtos biológicos são produtos preparados a partir de substâncias biológicas como ingredientes farmacêuticos activos. Substâncias biológicas são aquelas produzidas ou extraídas de fontes biológicas, que requerem a combinação de testes físico-químicos-biológicos, além de processos de fabrico e seus controlos, para identificar suas características e determinar sua qualidade.

10) Nível de biossegurança (BSL): Condições de contenção necessárias para o manuseio seguro de organismos com diferentes perigos, variando de BSL1 (risco mínimo, pouco provável de causar doenças em humanos) a BSL4 (risco máximo, causador de doenças graves, potencialmente transmissíveis, sem implicar prevenção ou tratamento eficaz).

11) Produção em fases: Produção sequencial de uma série de lotes do mesmo produto em um determinado período, seguida pela observância rigorosa de medidas de controlo aceitáveis antes de mudar para a produção de outro

produto. Esses produtos não são produzidos simultaneamente, mas os mesmos equipamentos podem ser utilizados.

12) Sistema fechado: Sistema que impede que substâncias activas ou produtos sejam expostos ao ambiente interno da operação directa durante a produção.

13) Parâmetro crítico do processo de fabrico: Um parâmetro do processo de fabrico cuja variabilidade pode impactar os atributos críticos de qualidade, devendo ser monitorizado ou controlado para garantir que o processo de fabrico produza a qualidade esperada.

14) Atributo crítico de qualidade: Propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas inerentes que devem estar dentro de limites, intervalos ou distribuições adequadas para assegurar a qualidade esperada do produto.

15) Células alimentadoras: Células utilizadas em co-cultura para manter células-tronco pluripotentes. Para a cultura de células-tronco embrionárias humanas, as camadas alimentadoras típicas incluem fibroblastos embrionários de camundongo ou fibroblastos embrionários humanos, que foram tratados para impedir a sua divisão.

16) Fermentador: Para linhas celulares (de mamíferos), o termo fermentador deve ser entendido como um biorreactor.

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

18) Organismo transgénico: Um organismo, com excepção de seres humanos, cujo material genético foi alterado por meio de acasalamento não natural e/ou recombinação não natural. Os organismos transgénicos mencionados neste apêndice abrangem mutações resultantes de intervenções humanas, em vez de eventos naturais.

19) Hapteno: Molécula de baixo peso molecular que, por si só, não possui antigenicidade, a menos que conjugada com uma molécula “carreadora”.

20) Hibridoma: Linha celular imortalizada capaz de secretar o anticorpo (monoclonal) desejado, geralmente derivada da fusão de linfócitos B com células tumorais.

- 21) Banco principal de células (MCB): Conjunto homogeneizado de células de um único lote, normalmente preparado em condições especificadas a partir de clones celulares seleccionados, distribuído em vários recipientes e armazenado em condições especificadas. O banco principal de células é usado para derivar todos os bancos de células de trabalho.
- 22) Banco transgénico principal: Como acima, mas para plantas ou animais transgénicos.
- 23) Semente principal de vírus (MVS): Como acima, mas relacionado a vírus.
- 24) Instalações de produção em linha partilhada de múltiplos produtos: Instalações que produzem simultaneamente ou em modo de produção em fases (com isolamento temporal) uma série de diferentes substâncias e produtos bioactivos, onde a cadeia de equipamentos na instalação pode ser dedicada ou não a substâncias ou produtos bioactivos específicos.
- 25) Matéria-prima: Todos os materiais que entram em contacto directo com o produto durante o processo de fabrico, mas que não fazem necessariamente parte da fórmula final (por exemplo, crioprotectores, células alimentadoras, reagentes, meios de cultura, soluções tampão, soro, enzimas, citocinas e factores de crescimento).
- 26) Ausência de patógenos específicos: Materiais de origem animal (por exemplo, galinhas, embriões ou cultivos celulares) utilizados na produção e controlo de qualidade de produtos biológicos, que provêm de populações animais que estão livres de patógenos específicos (por exemplo, aves ou rebanhos). Essas populações são definidas como animais que compartilham um ambiente comum, e cujos cuidadores não têm contacto com populações que não são livres de patógenos específicos.
- 27) Transgenia: Processo em que o genoma normal de um organismo é modificado para incluir genes exógenos, utilizados para a expressão de materiais biológicos farmacêuticos.
- 28) Banco de células de trabalho (WCB): Conjunto homogéneo de células derivadas do banco principal de células (MCB), distribuídas uniformemente em vários recipientes e armazenadas de forma a garantir a estabilidade para uso na produção.

- 29) Banco transgénico de trabalho: Como acima, mas para plantas ou animais transgénicos.
- 30) Semente de vírus de trabalho (WVS): Como acima, mas relacionado a vírus.
- 31) Zoonoses: Doenças animais que podem ser transmitidas aos seres humanos.