

Gerência Geral de Inspeção e Controle de
Medicamentos e Produtos – GGIMP

GUIAS RELACIONADOS À GARANTIA DE QUALIDADE

Brasília, 31 de outubro de 2006

Diretor Presidente
Dirceu Raposo de Mello

Diretores:
Cláudio Maierovitch P. Henriques
Franklin Rubinstein
Maria Cecília Martins Brito
Vitor Hugo Costa Travassos da Rosa

Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos –GGIMP
Roberto Wagner Barbirato

Gerência de Inspeção e Certificação de Insumos, Medicamentos e Produtos – GIMEP
Marcelo Vogler de Moraes (Substituto)

Elaboradores
Cláudia Alves Pereira
Marcelo Vogler de Moraes
Márcia Oliveira Fernandes
Neriton Ribeiro de Souza
Renata Cristina Eto
Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes
Svetlana Costa de Carvalho

Índice:

Introdução.....	4
Validação de Processo Produtivo.....	5
Validação de Limpeza.....	26
Revisão Periódica de Produto.....	41
Controle de Mudança.....	50
Documentação.....	53
Ordem de Produção/Ordem de Embalagem Aprovação/Liberação de Lote	
Referências Bibliográficas	61

Introdução:

O avanço tecnológico e o constante surgimento de novos conceitos no campo da Tecnologia Farmacêutica e na atividade de produção de medicamentos demandam, cada vez mais ao profissional da área, uma constante busca por informações técnicas com o objetivo de manter-se sempre atualizado. Essa atualização é importante e possui impacto direto no cumprimento das Boas Práticas de Fabricação pelas empresas de medicamentos e, conseqüentemente, na qualidade dos medicamentos produzidos no Brasil.

Assim, a ANVISA toma a iniciativa de publicar Guias relacionados a Garantia de Qualidade com o objetivo de orientar o Setor Regulado sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, bem como todos os inspetores do Setor Oficial quanto à verificação do cumprimento das mesmas.

O conteúdo dos Guias é baseado em referências internacionais, bem como na experiência desta Autoridade Sanitária obtida através de milhares de ações de fiscalização realizadas durante anos. Os Guias procuram realçar alguns pontos, ou mesmo temas, em que observamos que não há um entendimento claro por parte dos profissionais da área.

Os referidos Guias não deverão ser vistos como Regulamentos, portanto, o seu cumprimento não é de caráter compulsório pelo Setor Regulado. Cada empresa deverá avaliar o conteúdo dos Guias e verificar sua aplicabilidade. A Vigilância Sanitária, tampouco deverá exigir o cumprimento por parte das empresas do conteúdo dos Guias, porém o cumprimento do Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação (Resolução-RDC nº 210/03) deverá ser sempre observado durante as ações de fiscalização.

A aplicação do conteúdo dos Guias pode, não necessariamente, significar que a empresa cumpra integralmente as Boas Práticas de Fabricação referentes aos temas dos Guias, uma vez que o conteúdo dos Guias pode não ser adequado em determinadas situações, dependendo da empresa em questão. A interpretação do conteúdo deste documento e as possíveis ações decorrentes dessa interpretação são de inteira responsabilidade das empresas que o utilizarem.

Considerando que os Guia abordam somente alguns componentes do sistema de qualidade de uma empresa, a ANVISA pretende publicar outros Guias sobre outros componentes, bem como os manter atualizados.

VALIDAÇÃO DE PROCESSO PRODUTIVO

Validação de Processos Produtivos

1 – Conceito:

A Validação, segundo o 32th Report da OMS (WHO Technical Report Series 823, 1992), é o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

2 – Relação entre Validação e Qualificação

A validação e a qualificação possuem, essencialmente, o mesmo conceito. O termo qualificação é normalmente usado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação se aplica a processos. Assim, a qualificação constitui-se uma parte da validação. No entanto, existem casos onde se utiliza o termo “validação”, inclusive em substituição ao termo “qualificação”.

3 – Plano Mestre de Validação (PMV)

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

- Uma Política de Validação;
- Estrutura Organizacional das atividades de validação;
- Sumário/Relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados (*status* atual e programação);
- Modelos de documentos (ex: modelo de protocolo e de relatório). Estes modelos poderão constar no PMV ou estarem referenciados em outro documento.
- Planejamento e Cronograma. O planejamento deve levar em conta a matriz acima mencionada. O PMV requer atualização contínua e deve prever treinamentos e outros requisitos específicos para a condução da validação;
- Controle de Mudanças;
- Referências cruzadas.

No caso de projetos de maior dimensão, como a construção de uma nova fábrica, muitas vezes é melhor elaborar um PMV separado daquele dedicado às antigas instalações. Em tais casos, o PMV deve ser parte do gerenciamento do projeto como um todo.

4 – Qualificação

A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de desenho das instalações, equipamentos e utilidades.

Dependendo da função e operação do equipamento, utilidade ou sistema, em determinadas situações, somente se fazem necessárias a qualificação de instalação (IQ) e a qualificação de operação (OQ). Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos a manutenção preventiva.

Os principais equipamentos, bem como as utilidades e sistemas críticos, necessitam da IQ, OQ e PQ, uma vez que seu mau funcionamento pode afetar a qualidade do medicamento.

4.1 – Qualificação de Desenho

A qualificação de desenho fornece evidências documentadas de que as especificações do desenho foram atendidas.

4.2 – Qualificação de Instalação e Qualificação de Operação

4.2.1 Qualificação de Instalação - Generalidades

Uma qualificação de instalação satisfatória requer, como documentação mínima, a identificação e documentação dos requerimentos de manutenção de cada item instalado e a relação de instruções de operação e trabalho dadas pelo fornecedor, bem como requerimentos de limpeza e manutenção.

4.2.2 – Qualificação de Instalação - Elementos Essenciais Instalação de Equipamentos

A instalação de um equipamento isoladamente ou como um grupo (planta produtiva) deve seguir planos bem definidos. Os planos devem ser desenvolvidos e finalizados seguindo-se uma progressão por determinados estágios de “*design*”. Os planos, normalmente, estarão disponíveis e documentados como Especificações de Equipamento, Especificações Funcionais da Planta e Diagramas de Instrumentos e Tubulações. Durante o estágio de desenho, deve ser estabelecido um procedimento efetivo de controle de mudanças. Todas as alterações dos critérios de desenho originais devem ser documentadas e, após isso, devem ser feitas modificações apropriadas às Especificações de Equipamento, às Especificações Funcionais de Planta e aos Diagramas de Instrumentos e Tubulações.

Durante as fases finais do estágio de desenho, precisam ser identificados os equipamentos e instalações que possuam necessidade de calibração e seus requisitos para tal.

Calibração

- (a) confirmação de calibração dos equipamentos de calibração, com referência aos padrões nacionais apropriados;
- (b) calibração de instrumentos de medição utilizados no estágio de Qualificação Operacional, em que a confirmação da calibração não estiver disponível;

- (c) calibração de instrumentos de medição relacionados a equipamentos instalados;
- (d) identificação dos requisitos de calibração para instrumentos de medição para uso futuro do equipamento.

Verificação de Fornecedores

Para equipamentos complexos ou grandes, o fabricante de produtos farmacêuticos pode escolher fazer uma verificação antes da entrega do equipamento, nas instalações de montagem do fornecedor. Tal verificação não pode substituir a Qualificação de Instalação. Entretanto, é de conhecimento geral que essas verificações conduzidas e documentadas nesse estágio podem duplicar o número de “*checks*” conduzidos no estágio de Qualificação de Instalação. Portanto, pode ser feita uma redução no escopo dos testes da Qualificação de Instalação.

Verificação no Usuário

A Qualificação de Instalação requer a verificação formal e sistemática de todos os equipamentos instalados contra as especificações de equipamento do fornecedor e critérios adicionais identificados pelo usuário como parte das especificações de compra. Na Qualificação de Instalação, todos os equipamentos, medidores e serviços devem receber um número de série (ou outra referência) e uma verificação de que todos os equipamentos instalados (ou plantas) tenham sido instalados de acordo com a versão atual (aprovada) do Diagrama de Instrumentos e Tubulações.

Deve ser documentada a confirmação do cumprimento dos critérios de operação do equipamento “como instalado” com relação às Especificações Funcionais de Planta e aos Diagramas de Fluxo de Processo.

Qualificação de Instalação

No estágio de Qualificação de Instalação, a companhia deve documentar os requerimentos de manutenção preventiva para os equipamentos instalados. Nesse estágio, novos equipamentos e os requerimentos de manutenção preventiva devem ser adicionados ao cronograma de manutenção preventiva da empresa.

Os requerimentos de limpeza do equipamento, incluindo sanitização e/ou esterilização, devem ser desenvolvidos em formulário rascunho, a partir de especificações do fornecedor e procedimentos operacionais. O rascunho da documentação de limpeza deve ser finalizado de acordo com a experiência e observação no estágio de Qualificação Operacional e, então, verificada no estágio de Qualificação de Desempenho.

4.2.3 – Qualificação Operacional (OQ) - Generalidades

Qualificação Operacional é um exercício orientado para as funções de engenharia geralmente referidas como comissionamento. Estudos das variáveis críticas (parâmetros) da operação de equipamentos ou sistemas definirão as características críticas para operação de

um sistema ou subsistema. Todos os equipamentos de teste devem ser identificados e calibrados antes do uso. Os métodos de teste devem ser aprovados e implementados e os dados resultantes, coletados e avaliados.

É importante nesse estágio garantir que todos os dados de testes operacionais estejam em conformidade com os critérios de aceitação pré-determinados para os estudos realizados.

É esperado que, durante a Qualificação Operacional, o fabricante desenvolva os procedimentos operacionais padrão, em formato de rascunho, para os equipamentos, serviços de operação, atividades de limpeza, requerimentos de manutenção e cronogramas de calibração.

Um procedimento efetivo de controle de mudanças deve ser operacional e deve cercar todo o projeto desde o estágio pré-planejamento até a aprovação final do exercício de Validação de Processo.

4.2.4 Qualificação Operacional - Elementos Essenciais

A condução de uma Qualificação Operacional deve seguir um protocolo autorizado. Os parâmetros críticos de operação para o equipamento ou planta devem ser identificados no estágio de Qualificação Operacional. Os planos para a Qualificação Operacional devem identificar os estudos a serem conduzidos nas variáveis críticas, a seqüência desses estudos e o equipamento de medição a ser usado, assim como, os critérios de aceitação a serem cumpridos. Os estudos das variáveis críticas devem incorporar os detalhes específicos e testes que tenham sido desenvolvidos a partir de conhecimento de um especialista sobre o processo e sobre como o equipamento funcionará (definido nas especificações e nos critérios de desenho).

Quando aplicável, deve ser usado um produto simulação para conduzir a Qualificação Operacional.

Os estudos das variáveis críticas devem incluir uma condição ou conjunto de condições englobando as circunstâncias e limites superiores e inferiores de operação ou processamento, comumente referidas como condições de “pior caso”. Tais condições não necessariamente induzem a falhas no processo ou produto.

O término de uma Qualificação Operacional de sucesso deve permitir a finalização dos procedimentos operacionais e instruções para os operadores do equipamento. Essas informações devem ser usadas como base para o treinamento dos operadores nos requerimentos para uma operação satisfatória do equipamento.

Os rascunhos de procedimentos de limpeza, desenvolvidos no estágio de Qualificação de Instalação, devem ser finalizados após um exercício de Qualificação Operacional satisfatório e editados como procedimentos operacionais padrão (POP). Quando aplicáveis, esses procedimentos devem ser validados como parte da fase de Qualificação de Desempenho.

A conclusão satisfatória de exercícios de Qualificação de Instalação e de Operação deve permitir uma liberação formal do equipamento/planta para o próximo estágio no exercício de validação (Validação de Processo). A liberação não deve seguir, a menos que os requerimentos de calibração, limpeza, manutenção preventiva e treinamento de operadores tenham sido finalizados e documentados. A liberação deve ter a forma de autorizações escritas para ambas, Qualificação de Instalação e de Operação.

4.3 – Qualificação de Desempenho

4.3.1 A Qualificação de Desempenho deve fornecer evidência documentada de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes possam funcionar de forma consistente dentro das suas especificações em sua rotina de trabalho.

4.3.2 Os resultados de teste devem ser coletados por um período de tempo, de forma a comprovar consistência.

5 – Validação

5.1 – Tipos de Validação

As validações podem ser prospectivas, concorrentes ou retrospectivas, dependendo de quando a validação foi conduzida.

A validação retrospectiva não é aplicável à fabricação de produtos estéreis e sua execução não é mais incentivada para os demais produtos.

As modalidades de testes que se podem aplicar tanto na validação prospectiva quanto na concorrente, podem compreender:

- Testes abrangentes relacionados ao produto, os quais envolvem ampliação da amostragem, com aplicação de limite de confiança para resultados individuais e para homogeneidade do lote;
- Simulação de processo produtivo;
- Testes desafio/pior caso para determinação da robustez do processo;
- Parâmetros de controle em processo que são monitorados durante a produção, a fim de obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

A validação deve ser conduzida de acordo com protocolos escritos. Os resultados da validação devem estar contemplados nos relatórios de validação.

A Validação deve ser conduzida durante um espaço de tempo, ou seja, no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) devem ser validados para demonstrar a consistência do processo. O “pior caso” deve ser considerado.

Deve haver uma clara distinção entre controle em processo e validação. Controle em processo são testes realizados durante a produção de cada lote usando especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento. O objetivo é monitorar o processo continuamente.

É impossível definir categoricamente em que e quando a qualificação e validação são necessárias, uma vez que as operações relacionadas à fabricação e as instalações variam consideravelmente de tamanho e complexidade.

Assim, os fabricantes devem identificar o que é necessário validar para provar que os aspectos críticos de suas operações estão sob controle. Mudanças significativas nas instalações, equipamentos e processos podem afetar a qualidade do produto, fazendo-se necessária a validação. A avaliação de risco pode/deve ser usada para determinar o escopo e a extensão da validação.

5.2 – Validação de Produtos Não-Estéreis

5.2.1 - Validação Prospectiva

Os fatores/parâmetros críticos que podem afetar a qualidade do produto acabado devem ser determinados durante a fase de desenvolvimento do produto. Para isso, o processo produtivo deve ser “quebrado” em fases, a fim de que cada fase seja avaliada individualmente.

A criticidade desses fatores deve ser determinada através do desafio do “pior caso”, quando possível.

A Validação Prospectiva deve ser realizada de acordo com o Protocolo de Validação, que deve incluir:

- (a) descrição do processo;
- (b) descrição do experimento;
- (c) detalhes do equipamento/instalação a ser usado, juntamente com seu *status* de qualificação/calibração;
- (d) variáveis a serem monitoradas;
- (e) amostras a serem tiradas – onde, quando, como e quanto;
- (f) características/atributos de desempenho do produto a serem monitorados, juntamente com os métodos de teste;
- (g) limites aceitáveis;
- (h) cronogramas;
- (i) responsabilidades do pessoal; e
- (j) detalhes sobre os métodos para registro e avaliação dos resultados, incluindo análises estatísticas.

Todos os equipamentos, ambientes de produção e metodologias analíticas a serem empregados devem estar completamente validados.

O pessoal envolvido nas atividades de validação deve estar treinado para a participação no estudo.

A documentação de fabricação de lote a ser utilizada deve, então, ser preparada após a identificação desses parâmetros críticos do processo, bem como determinação e especificação dos ajustes de máquinas, especificações dos componentes e condições ambientais.

Um número de lotes do produto final deve, então, ser produzido. O número de lotes produzidos nesse exercício de validação deve ser suficiente para permitir a determinação da extensão normal da validação e as tendências, além de fornecer dados suficientes para avaliação.

A validação de processo pode ser considerada apropriada quando os dados acerca dos parâmetros finais selecionados, de ao menos três lotes consecutivos, indicarem que o produto final tem a qualidade desejada.

Os lotes de validação devem ser, necessariamente, do mesmo tamanho entre si, bem como ser do mesmo tamanho dos lotes industriais a serem produzidos na rotina e posteriormente comercializados. Quando isso não for aplicável, deve ser considerada a substituição por lotes de tamanho reduzido no desenho do protocolo (lotes-piloto) e, quando for iniciada a produção em escala comercial, deve ser demonstrada a validade de quaisquer suposições feitas anteriormente.

Um número maior de testes deve ser conduzido nas várias etapas do processo produtivo dos lotes de validação, inclusive no produto final e em sua embalagem.

Os resultados devem ser documentados no relatório de validação. Devem conter, no mínimo:

- (a) uma descrição do processo – Ordem de Produção/Embalagem, incluindo detalhes das etapas críticas;
- (b) um sumário detalhado dos resultados obtidos no controle em processo e no produto final, incluindo dados fora das especificações. Quando os dados brutos não fizerem parte do documento, referenciar suas fontes e mencionar onde podem ser encontrados;
- (c) qualquer trabalho adicional necessário durante a atividade de validação que não conste no protocolo ou qualquer desvio observado deve ser formalmente contemplado no relatório com sua respectiva explicação;
- (d) uma revisão e comparação com os resultados esperados;
- (e) uma aceitação/rejeição do trabalho por parte da equipe/pessoa designada como responsável pela validação depois de qualquer ação corretiva ou re-trabalho.

Uma conclusão e recomendações devem ser feitas sobre o monitoramento e controles em processo necessários para a produção de rotina com base nos resultados obtidos.

Isso deve ser incorporado na Ordem de Produção/Ordem de Embalagem e/ou nos Procedimentos Operacionais Padrão para seu uso na rotina. Limites e frequências devem ser especificados, assim como as ações a serem tomadas em limites excedidos.

Lotes produzidos como parte da atividade de validação, e com intenção de comercialização, devem ser produzidos sob condições tais que cumpram integralmente as Boas Práticas de Fabricação.

5.2.2 Validação Concorrente

Em certos casos, é adequado validar um processo durante sua produção de rotina, por exemplo, no caso de diferentes concentrações do mesmo produto, tendo sido uma delas validada anteriormente, e ainda nos casos de diferentes formas de comprimidos ou processos bem conhecidos.

É essencial que os sistemas e equipamentos a serem utilizados durante a validação tenham sido corretamente qualificados anteriormente.

A documentação necessária é a mesma daquela especificada na validação prospectiva e os controles em processo a serem conduzidos, bem como as especificações e testes a serem realizados no produto final, devem estar especificados nos protocolos aprovados. Os protocolos completos e os relatórios devem ser revisados e aprovados antes do produto ser liberado para a venda.

5.2.3 Validação Retrospectiva

A validação retrospectiva é baseada na revisão histórica de dados a fim de fornecer evidências documentadas de que o desempenho do processo objeto do estudo seja aquele esperado. Esse tipo de validação ainda requer a preparação de protocolos, relatórios contemplando resultados dos dados revisados, conclusão e recomendações.

A validação retrospectiva não é o método de escolha para estudos de validação de processo, e deverá ser utilizada apenas em casos excepcionais. A escolha desse tipo de estudo somente será aceitável para processos bem conhecidos, no entanto, é inadequada quando houver ocorrido mudanças recentes na composição do produto, nos procedimentos de produção ou em equipamentos utilizados.

As fontes de dados para esse tipo de validação podem incluir Ordens de Produção, registros de Controles em Processo, registros de manutenção, registros de mudança de pessoal, estudos de capacidade (refletidos em CpK), dados do produto acabado e resultados de estabilidade. Talvez seja preciso utilizar ensaios adicionais em amostras de referência futura para obter a quantidade ou o tipo de dados necessários.

Para efeito desse procedimento, geralmente analisam-se dados de 10 a 30 lotes consecutivos para avaliar a regularidade do processo, não esquecendo das exigências quanto à obrigatoriedade de ausência de mudanças nos lotes selecionados.

Quando os resultados da validação retrospectiva forem satisfatórios, isso servirá somente como uma indicação de que o processo não necessitará ser objeto de uma validação (concorrente) imediata.

5.3 – Validação de Processos Assépticos

Vide anexo

6 – Protocolos de Qualificação e Validação

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

Em termos gerais, os protocolos devem contemplar informações básicas, como o objetivo do estudo, local/planta onde será conduzido o estudo, pessoas responsáveis, relação dos POPs a serem seguidos, equipamentos a serem usados, critérios e padrões para produtos e processos, o tipo de validação, processos e/ou parâmetros, critérios de aceitação, amostragem e testes em amostras, bem como requisitos de monitoramento.

Deve haver uma descrição de como os resultados serão analisados.

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

7 – Relatórios de Qualificação e Validação

Os Relatórios devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, objetivo do estudo, bem como fazer referência ao protocolo, detalhar materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados, e ainda descrever os procedimentos e métodos que foram utilizados.

Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos, e devem estar presentes no protocolo de validação. Os resultados devem atender os critérios de aceitação. Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa. Caso a empresa aceite os resultados ou os descarte, a mesma deverá justificar-se. Quando necessário, estudos adicionais devem ser conduzidos.

Os limites e critérios a serem adotados na produção de rotina devem ser estabelecidos na qualificação e validação.

Os Departamentos/Pessoas responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação devem aprovar o relatório uma vez concluído.

A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação e/ou validação foi considerada bem sucedida.

A Garantia de Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. A aprovação deve ser feita de acordo com o sistema de garantia de qualidade da empresa.

8 – Requalificação

A Requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido. A frequência de requalificação deve ser determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.

Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos).

A requalificação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudanças.

9 – Revalidação

Processos e procedimentos devem sofrer revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.

Deve haver revalidação periódica, bem como após mudanças.

A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido.

A frequência e a extensão da revalidação devem ser determinadas em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos.

No caso de produtos não-estéreis, a revalidação periódica é considerada de menor prioridade do que no caso de produtos estéreis.

9.1 – Revalidação Periódica

Devem ser realizadas Revalidações periódicas, pois mudanças no processo podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou devido ao desgaste do equipamento.

Quando uma revalidação periódica é realizada, os seguintes documentos devem ser considerados:

- Fórmula Mestra e especificações;
- POPs;
- Registros (ex., registros de calibração, manutenção e limpeza);
- Métodos analíticos.

9.2 – Revalidação após mudanças

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

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

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

As mudanças que requeiram revalidação devem ser definidas e podem incluir:

Alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou tamanho de partícula, distribuição de tamanho de partículas, que afetem o processo ou produto);

Alteração do fabricante de matérias primas;

Transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações e que influenciem o processo);

Alterações do material de embalagem primária (ex: substituição de plástico por vidro);

Alterações no processo de fabricação (ex: tempos de mistura, temperaturas de secagem);

Alterações no equipamento (ex: adição de sistemas de detecção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparatos e quebras);

Alterações na área de produção e sistemas de suporte (ex: rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água);

Aparecimento de tendências de qualidade negativas;

Aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (ex: novas tecnologias);

As alterações em sistemas de suporte.

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

11. Controle de Mudanças

(consultar Guia específico para esse tema)

12. Pessoal

12.1 Qualificação de pessoal não é sempre considerada essencial. O pessoal pode ser objeto de qualificação quando relevante.

12.2 Exemplos de qualificação de pessoal incluem:

- desempenho de analistas de laboratório;
- pessoal que desempenha procedimentos críticos;
- pessoal que realiza alimentação de dados em sistemas computadorizados.

ANEXO

Validação de Processos Assépticos

Tradução do documento “Recommendations on Validation of Aseptic Process. PI – 007-2”, de 01/07/2004 – PIC/S;

1. Procedimento de Simulação de Processo

Comentários Gerais

1.1.1 O teste de simulação de processos deve imitar as situações normais de enchimento de produto em termos de equipamentos, processos, pessoal envolvido e tempo decorrido durante o enchimento, bem como os tempos de espera.

1.1.2 Nos casos em que o enchimento acontece durante períodos extensos, ex. mais de 24 horas, o teste de simulação do processo deve se estender por todo o período padrão de enchimento. Para se prevenir um número excessivo de unidades sendo envasadas, é usualmente aceitável que a máquina seja acionada por um tempo razoável, desde que a validade da simulação não seja diminuída por esse procedimento.

1.1.3 Deve ser considerado que gases inertes previnem o crescimento de microrganismos aeróbicos. Portanto, para simulações de processos estéreis, ar filtrado deve ser usado em vez de gases inertes, também para quebrar o vácuo. Nos casos em que anaeróbios são detectados no monitoramento ambiental ou teste de esterilidade, o uso de gás inerte deve ser considerado para uma simulação de processo, já que o gás inerte possibilita o crescimento de anaeróbios.

1.1.4 Antes de se enumerarem os diferentes procedimentos de teste de simulação de processo, algumas explicações preliminares são necessárias para a preparação de meio líquido, o qual é usado para a grande maioria dos testes. Nos casos em que um meio nutriente líquido é usado, deve ser preparado de maneira similar ao produto. O meio deve ser dissolvido em água para injetáveis em um tanque de fabricação padrão. Se é necessário calor para dissolvê-lo, então, apenas o mínimo necessário deve ser utilizado. O pH do meio deve ser medido e, se necessário, ajustado de forma a entrar na faixa requerida. O meio deve ser filtrado asépticamente em um tanque de estocagem asséptico usando o filtro de produção e os procedimentos normais. Em casos justificados, pode também ser aceitável esterilizar o meio. Todos os tanques de estocagem assépticos devem ser envolvidos em um teste de simulação regularmente, a menos que um teste validado de pressão ou vácuo seja rotineiramente realizado.

1.1.5 Os itens seguintes ilustram os procedimentos de teste para os vários testes de simulação para soluções produzidas assepticamente, líofilos, suspensões, pomadas e pós, e resume as considerações a serem feitas.

1.2 Produtos Líquidos

1.2.1 Produtos em Frasco Ampola

1.2.1.1 O meio de crescimento líquido para o teste de simulação é preparado como descrito acima e mantido em tanque de estocagem estéril pelo máximo de tempo permitido antes do início do teste de simulação. Se a solução a granel for estocada sob condições refrigeradas durante o tempo de estocagem, então, isso também deve ser feito com o meio de cultura. Os frascos e tampas devem ser preparados como para a produção regular.

1.2.2 Produtos Estéreis em Recipientes Plásticos

1.2.2.1 Gotas oftálmicas e nasais são tipicamente comercializadas em recipientes plásticos. Os recipientes, tampas e, quando aplicável, selos, são lavados e esterilizados como na produção normal. Ao invés de esterilização por calor, são usados irradiação ou óxido de etileno.

1.2.2.2 Apesar de serem freqüentemente utilizados para os ensaios de simulação, os recipientes plásticos transparentes geralmente são levemente opacos e conseqüentemente impedem a identificação das unidades contaminadas que apresentem apenas uma leve névoa. Nesses casos, o exame sob luz natural ou do ambiente pode não bastar. Nos casos em que recipientes opacos são usados para testes de simulação, todo o conteúdo deve ser removido para exame.

1.2.3 Produtos em Ampolas

1.2.3.1 Podem ser usadas ampolas do tipo aberta ou fechada. Elas devem ser esterilizadas por calor seco e, posteriormente, usadas no processo de simulação como realizado em produção normal.

1.3 Produtos injetáveis em pó

1.3.1 Existem duas possibilidades para a simulação desse processo. Ou por enchimento de meio de cultura líquido em um recipiente ou adição de um pó (inerte ou meio de crescimento) antes ou após a esterilização de um diluente (água para injetáveis ou meio de crescimento). Materiais inertes normalmente usados incluem: polietilenoglicol 8000 e carboximetilcelulose. Esses materiais são normalmente esterilizados por irradiação.

1.4 Produtos em suspensão

1.4.1 Tal procedimento é comparável ao enchimento de produtos líquidos, exceto para a etapa de manutenção da suspensão dos ingredientes. A agitação ou recirculação deve ser

parte da simulação. Se adições assépticas são realizadas à solução granel, estas devem ser simuladas por meio do uso de líquidos/pós inertes e estéreis.

1.5 Produtos liofilizados

1.5.1 A cristalização do meio deve ser evitada, pois pode reduzir a probabilidade de recuperação dos organismos.

1.5.2 Dois métodos de simulação são normalmente utilizados. No primeiro, um meio diluído é submetido a um ciclo que remove a água até que uma determinada concentração seja obtida, mas sem congelamento. O segundo método utiliza a concentração máxima do meio e requer apenas vácuo parcial, enquanto a câmara deve ser mantida à temperatura ambiente. Existe o risco de que o meio de cultura ferva e contamine a câmara, caso as condições não sejam controladas firmemente. A ausência de fervura sob as condições definidas no ciclo deve ser confirmada.

1.6 Produtos semi-sólidos (ex: pomadas estéreis)

1.6.1 Para esse teste de simulação, o meio de cultura líquido é espessado até a viscosidade adequada, usada no procedimento de produção rotineiro. Agar e carboximetilcelulose são agentes espessantes adequados. Outros agentes devem ser validados em relação às suas propriedades bacteriostáticas e fungistáticas. Tubos plásticos ou metálicos impedem o exame do meio *in-situ*. Normalmente, todo o conteúdo do tubo deve ser examinado e isso é conseguido espremendo-se todo o conteúdo do tubo em uma placa de petri. Após mistura, o meio é examinado quanto à turbidez e presença de colônias de fungos sob condições definidas de luminosidade ou por meio de realização de teste de esterilidade. Se propriamente validado, um método alternativo para a detecção de contaminação de produtos semi-sólidos poderia ser o uso de meio que sofra alteração de cor na presença de contaminação.

1.7 Materiais para o Teste e Produtos de Pequeno Tamanho de Lote

1.7.1 Os processos em que o nº de unidades é muito pequeno (menos que 3.000 unidades) não permitem uma interpretação como a descrita no próximo item (item 2: “Condições do Teste de Simulação”). Assim, qualquer contaminação microbiana deve ser considerada como limite de alerta. As condições de teste e monitoramento, como incubação ou seleção de meio de cultura, permanecem as mesmas das corridas de lotes comerciais.

1.7.2 O tamanho dos lotes de simulação de processo para produtos de tamanho de lote pequeno deve ser, no mínimo, igual ao número de frascos envasados no produto comercial.

2. Condições do Teste de Simulação

2.1 Desempenho do Teste

2.1.1 O teste de simulação de processo deve seguir o máximo possível os processos de fabricação asséptica e incluir todas as etapas subsequentes de fabricação. Todos os equipamentos devem permanecer os mesmos da rotina, sempre que possível. Devem ser usadas as combinações apropriadas de tamanho do recipiente e abertura, bem como a velocidade da linha de processamento (preferencialmente devem ser usados os extremos).

2.1.2 O teste de simulação deve representar a situação de “pior caso” e incluir todas as manipulações e intervenções de forma a representar a realidade durante um turno de trabalho.

2.1.3 Condições de pior caso são geralmente supostas quando se usa o maior recipiente com a boca de abertura mais larga, pois está mais tempo exposto ao ambiente. Entretanto, existem exceções e entre elas estão as corridas com ampolas pequenas na velocidade máxima da linha, o que pode causar instabilidade das ampolas com quedas frequentes e, conseqüentemente, maior número de intervenções do operador.

2.1.4 O volume de enchimento dos recipientes deve ser suficiente para permitir o contato de toda a superfície recipiente/tampa quando este é invertido e também deve ser suficiente para permitir a detecção de crescimento microbiano.

2.1.5 Se forem produzidos lotes menores que 3.000 unidades, o número mínimo de recipientes usados no processo de simulação deve ser igual ao do tamanho de lote comercial.

2.1.6 Testes de simulação devem ser realizados em dias e horários diferentes durante uma semana e não apenas no início de um dia de trabalho.

2.1.7 Se o mesmo processo é conduzido em uma sala limpa separada, esta também deve ser validada.

2.2 Seleção de Meio de Cultura

2.2.2 Habilidade de permitir o crescimento de amplo número de microrganismos: o meio deve ser de baixa seletividade, por exemplo, ser capaz de permitir o crescimento de amplo número de microrganismos como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* e *Clostridium sporogenes*.

2.2.3 A seleção do meio deve ser baseada na flora do local (por exemplo, que tenha sido isolada de monitoramentos).

2.2.4 Testes de promoção de crescimento devem demonstrar que o meio suporta recuperação e crescimento de um pequeno número de microrganismos, por exemplo, 10-100 UFC/unidade ou menos.

2.2.5 O teste de promoção de crescimento do meio utilizado para os estudos de simulação deve ser realizado após o período de incubação, para demonstrar a habilidade do meio de sustentar o crescimento caso exista contaminação. O crescimento deve ser demonstrado dentro de 5 dias, na mesma temperatura de incubação usada durante o teste de simulação.

2.2.6 Transparência: O meio deve ser claro para permitir fácil observação de turbidez.

2.2.7 Concentração do Meio: As recomendações do fabricante devem ser seguidas, a menos que concentrações alternativas tenham sido validadas quanto à obtenção dos mesmos resultados.

2.2.8 Filtrabilidade: Se um filtro é usado em um processo de fabricação asséptico, o meio deve ser capaz de ser filtrado através do mesmo grau de filtro usado na produção.

2.3 Condições de Incubação

2.3.1 É geralmente aceitável a incubação a 20-25°C por um mínimo de 14 dias sem que tenham sido coletados dados para fundamentar este esquema de incubação. Da mesma maneira, é aceitável um esquema de incubação de duas temperaturas, 20-25°C por um mínimo de 7 dias seguido imediatamente por incubação a temperatura maior (não excedendo 35°C) por um tempo mínimo total de incubação de 14 dias. Outros esquemas devem ser baseados em dados que os apoiem.

2.3.2 Antes da incubação, os recipientes com o meio de crescimento devem ser invertidos ou manipulados de forma que toda a superfície interna, incluindo a superfície da tampa, seja perfeitamente molhada pelo meio. Os recipientes não devem ser cheios completamente, de forma que exista oxigênio suficiente para o crescimento de aeróbios estritos. Da mesma forma, os recipientes não devem ser cheios com gases inertes ainda que o produto seja (ver comentários gerais do capítulo 3.1).

2.3.3 Os microrganismos presentes nos recipientes do teste de simulação devem ser identificados até o gênero e, preferencialmente, espécie, para ajudar na determinação das possíveis fontes de contaminação.

2.4 Leitura do Teste

2.4.1 Durante a inspeção, os recipientes devem ser comparados com um recipiente sabidamente estéril, já que alguns crescimentos microbianos aparecem como uma névoa pálida que dificulta a detecção, a menos que haja um recipiente de controle negativo. O pessoal deve ser treinado para essa tarefa.

2.5 Frequência do Teste

2.5.1 O fabricante deve se basear em suas circunstâncias individuais para finalmente decidir se testes mais frequentes que os requeridos neste capítulo devem ser realizados.

2.5.2 Deve haver distinção entre os testes de simulação de “liberação” e de “rotina”.

2.5.3 Um teste de “liberação” consiste em três simulações consecutivas satisfatórias por turno e deve ser realizado antes que a fabricação de rotina seja iniciada.

2.5.4 Testes de simulação de “liberação” devem ser realizados, por exemplo, para novos processos, novos equipamentos ou após mudanças críticas no processo, equipamento ou ambiente, como por exemplo, mudanças significativas de pessoal (novo turno), modificações nos equipamentos diretamente em contato com o produto ou modificações no sistema de ar.

2.5.5 Um teste de simulação de “rotina” consiste em um teste de simulação satisfatório por turno e é principalmente realizado para o monitoramento periódico das condições assépticas durante a fabricação de rotina, mas também após mudanças menos críticas do processo, equipamento ou ambiente ou se as linhas de processo permanecerem ociosas por mais de seis meses.

2.5.6 Testes de simulação de “rotina” devem ser realizados com cada turno de cada linha de processo ao menos duas vezes por ano sob a condição de que não tenha havido nenhuma mudança nos procedimentos normais de produção e que nenhum limite de ação tenha sido excedido.

2.5.7 Exceder um limite de ação requer revalidação. Dependendo do resultado da investigação, essa revalidação pode requerer a inclusão de um a três testes de simulação de processo satisfatórios.

3. Interpretação de Resultados

3.1 Após o período de incubação dos recipientes cheios com meio de cultura, estes devem ser visualmente examinados quanto ao crescimento microbiano. Recipientes contaminados devem ser examinados quanto à evidência de defeitos no recipiente/tampa, os quais poderiam comprometer a integridade do sistema de embalagem. Recipientes danificados não devem ser incluídos como falhas (resultados positivos) durante a avaliação dos resultados.

3.2 Outras abordagens podem ser usadas para a determinação de limites e critérios de aceitação.

3.3 Um método (Método 1) é determinar uma taxa de contaminação como um valor absoluto (ex.: 0,1%) com base no número mínimo de unidades envasadas e o outro método (Método 2) é usar um método estatístico baseado na distribuição de Poisson de unidades cheias contaminadas. Entretanto, a aplicação do Método 2 garante um nível de segurança maior.

3.4 Idealmente, a taxa de contaminação deve ser zero. Entretanto, a taxa de contaminação atualmente aceita deve ser menos que 0,1% com um limite superior de confiança de 95%,

de acordo com o Anexo I do Guia de BPF EU/PIC/S. Para se calcular o pior caso da taxa de contaminação para uma frequência de falhas observadas, pode-se utilizar a tabela abaixo. O número indicado como limite superior de confiança 95% descreve o número máximo de falhas que pode ser esperado, em uma população real, para um número de falhas observado, com uma certeza de 95%.

Tabela: Relação entre o número observado de falhas e o limite superior de confiança 95%

nº de falhas observadas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LSC 95%	3	4,74	6,3	7,75	9,151	10,51	111,84	13,15	14,43	15,71	16,96

[Ref.: The Use of Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products, Parenteral Society UK, 1993]

3.5 A taxa máxima de contaminação que pode ser esperada com uma certeza de 95% para uma frequência de falhas observada pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de contaminação} = \frac{\text{Limite superior de confiança 95\%}}{\text{Número de unidades cheias}} \times 100\%$$

3.6 Exemplo 1: Se 3.000 unidades foram cheias e foram observadas duas unidades contaminadas, o limite de confiança superior de 95% para a taxa de contaminação seria não mais que $6,3/3.000 \times 100\% = 0,21\%$. Essa taxa seria maior que o valor requerido (menor que 0,1%) e, portanto, seria inaceitável.

3.7 Exemplo 2: Se 3.000 unidades foram cheias e nenhuma unidade contaminada foi observada, o limite de confiança superior de 95% para a taxa de contaminação seria não mais que $3/3.000 \times 100\% = 0,1\%$. Sendo 3 um número inteiro e considerando-se que o valor real é levemente menor que 3, essa taxa seria menor que o valor requerido (menos que 0,1%) e, portanto, seria aceitável.

3.8 Isso significa, por um lado, que o número mínimo de recipientes a serem envasados durante um teste de simulação realizado segundo o Método 2 é de 3.000 unidades e, por outro lado, que não deve haver recipiente contaminado no caso de encher-se o número mínimo de 3.000 unidades.

3.9 É responsabilidade de cada fabricante assegurar que um número estatisticamente válido de recipientes seja envasado durante um teste de simulação de processo.

3.10 O fabricante deve estabelecer limites de alerta e ação para cada tamanho de lote de simulação de processo.

3.11 Para se atingir o limite de confiança adequado de condições de processamento confiáveis, são necessários repetidos testes de simulação satisfatórios.

Ações Corretivas:

3.12 O fabricante deve agir conforme os limites de alerta e ação pré-determinados para os diferentes tamanhos de lotes dos testes de simulação.

3.13 Taxas de contaminação de testes de simulação acima de 0,1% devem ser investigadas e são necessários testes repetidos. Exceder um limite de alerta duas vezes deve ser considerado como excedendo o limite de ação. O fabricante deve indicar em um POP o que deve ser feito nesses casos.

3.14 Todos os microrganismos contaminantes devem ser identificados até o gênero e, preferencialmente, espécie, ainda que os limites de alerta e ação não tenham sido atingidos, de forma a tornar-se praticável a determinação da possível fonte de contaminação.

3.15 Se um teste de simulação de processo falha, devem-se levar em consideração os produtos envasados entre o último teste satisfatório e o teste que falhou. O registro de qualquer desvio durante o teste de simulação é importante para se permitir futura rastreabilidade da causa e avaliação das conseqüências. A investigação deve identificar os lotes que poderiam ter sido afetados durante esse período e a disposição destes deve ser reavaliada.

VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Validação de Limpeza

1 - Considerações Iniciais

É importante estabelecer que não existe um único caminho para executar um processo de validação de limpeza e que o ponto comum a ser buscado é a existência de critérios, parâmetros e metodologias que sejam cientificamente justificáveis e que demonstrem claramente que o procedimento de limpeza produz resultados que estão de acordo com as especificações pré-estabelecidas.

2 - Procedimento de Limpeza.

O primeiro passo em um estudo de validação de limpeza é proceder à avaliação do próprio procedimento de limpeza. Não é incomum que as empresas percam muito tempo elaborando metodologias de detecção de resíduos e complexos planos de amostragem sem antes rever o procedimento de limpeza para assegurar que o mesmo é lógico e deve, portanto, ser eficaz.

Abaixo listamos alguns passos que devem ser verificados no procedimento de limpeza adotado:

- I. Existência de procedimentos de limpeza escritos, aprovados e com seus respectivos registros de treinamento anexados. Somente os funcionários treinados podem executar o processo de limpeza.
- II. O procedimento deve detalhar os pontos críticos do equipamento e a maneira como cada ponto deste deve ser limpo. Códigos de identificação devem ser adotados na existência de vários pontos críticos como registros ou válvulas em longas linhas de envase para minimizar o risco de confusões ou esquecimentos por parte dos operadores que executam a limpeza.
- III. No caso de limpeza manual, é ideal que o procedimento detalhe os tempos, quantidade de solvente utilizado, tipo de solventes, tipo de detergente e os métodos empregados na limpeza, ou seja, quantas vezes uma determinada área deve ser esfregada, por quanto tempo e em que sentido. Isso é vital para que seja evitada a ocorrência de subjetivismos entre os operadores.
- IV. O material utilizado na limpeza deve ser padronizado, o procedimento deve detalhar ou fazer referência à metodologia de preparação do detergente, estabelecendo sua concentração de uso. A concentração de uso do detergente e sua marca são imutáveis após a

validação do procedimento de limpeza, qualquer alteração nesses itens deve ser precedida de novo estudo de validação ou justificativa plausível antes que o procedimento seja aplicado na rotina.

V. O procedimento deve definir por quanto tempo o equipamento pode permanecer sujo, antes que a limpeza seja executada, pois a efetividade de um procedimento de limpeza é inversamente proporcional ao tempo que o mesmo permanece sujo, sobretudo para produtos tópicos, suspensões, formulações com gelatina, onde a secagem do resíduo aumenta consideravelmente sua dificuldade de limpeza. Caso seja definido que o equipamento pode permanecer sujo por 24 horas antes da execução da limpeza, a execução da limpeza no estudo de validação deverá sempre ser conduzida nesse prazo limite para assegurar que o procedimento é eficaz em seu pior caso.

VI. O procedimento deve definir, sobretudo para equipamentos utilizados na manipulação de produtos susceptíveis à contaminação microbiana, por quanto tempo o equipamento pode permanecer limpo sem que uma nova limpeza tenha que ser executada, o que visa evitar que uma possível proliferação microbiana no interior do recipiente contamine o produto. Jamais um equipamento, após ser limpo, deve permanecer com água estagnada, seja no seu interior ou no interior de suas válvulas. O estudo de validação deve assegurar que as operações de limpeza e armazenagem não permitam proliferação microbiana.

VII. Equipamentos ou materiais dedicados podem ser exigidos em alguns casos: filtros de leitos fluidizados, produtos com alta atividade biológica ou toxicidade. Em casos de campanhas, onde são realizadas limpezas parciais entre diferentes lotes de produção, a validação de limpeza deve definir o tempo máximo de campanha. No estudo, deve ser considerada também a pesquisa das impurezas. Na etiqueta de identificação do *status* de limpeza deve constar nome, concentração, lote do último produto utilizado no equipamento ou utensílio, prazo de validade da limpeza, nome dos funcionários que executaram e supervisionaram a limpeza.

3 - Protocolo de Validação de Limpeza

Abaixo está listado o conteúdo chave de um protocolo de validação de limpeza:

I. Objetivo do processo de validação.

II. Definição das responsabilidades.

III. Descrição do equipamento a ser usado com identificação do modelo e série, código de identificação e localização do equipamento.

IV. Procedimentos de limpeza escritos e aprovados, para todos os equipamentos ou partes destes, se necessário (citação ou cópia do procedimento em questão).

- V. Definição dos critérios utilizados para a escolha do agente de limpeza.
- VI. Relação de produtos que são utilizados em cada equipamento objeto do estudo, especificando forma farmacêutica, concentração do(s) princípio(s) ativo(s), tamanho de lote, solubilidade em solventes, toxicidade etc... O ideal é que esses dados estejam tabelados para melhor visualização.
- VII. Definição do intervalo entre o final da produção e o início dos procedimentos de limpeza.
- VIII. Definição do intervalo entre a limpeza do equipamento e utilização.
- IX. Procedimento detalhado da preparação da solução de detergente.
- X. Número de ciclos de limpeza avaliados consecutivamente com os respectivos números de lotes dos produtos.
- XI. Quando a empresa optar pela realização de monitoramentos após a validação de limpeza, deverão ser estabelecidos em que casos tal monitoramento poderá vir a ser aplicado.
- XII. Relatórios de qualificação dos instrumentos/equipamentos utilizados
- XIII. Procedimento de amostragem escolhido, incluindo a justificativa técnica de sua escolha e os procedimentos necessários à sua realização.
- XIV. Identificação clara e inequívoca dos pontos de amostragem, incluindo a justificativa técnica de sua escolha.
- XV. Identificação dos funcionários que serão responsáveis pela limpeza e pela amostragem.
- XVI. Estudos de recuperação para a amostragem adotada, quando aplicável. No caso de *swab* o estudo de recuperação deverá conter a razão técnica da escolha do solvente utilizado no *swab*, os testes que foram feitos para definição do fator de recuperação (contaminação de placas, número de analistas testados) e o cálculo utilizado para a definição do fator de recuperação. No cálculo final do fator de recuperação, sugere-se levar em consideração o menor resultado de recuperação encontrado e não a média dessas recuperações. Resultados com alta discrepância, para os fatores de recuperação, obtidos por um mesmo analista ou analistas diferentes devem ser investigados com o objetivo de eliminar a causa da dispersão. Fatores de recuperação acima de 75,0% são desejáveis. Os procedimentos e cálculos detalhados para execução de um estudo de recuperação encontram-se no **Anexo I**.
- XVII. Metodologia analítica validada para o propósito pretendido.

XVIII. O critério de aceitação e sua explicação científica abrangendo resíduos de produtos anteriores, detergente, contaminação microbiana e outros que sejam cabíveis.

XIX. A extensão do estudo aplicado (outros produtos, processos e equipamentos para os quais o procedimento é extensível e pode ser considerado validado).

XX. Quando a revalidação deve ser aplicada.

Observações:

Para equipamentos dedicados ou entre campanhas, a adoção somente do critério visualmente limpo é aceitável, mesmo em um estudo de validação de limpeza, desde que haja conjuntamente avaliação e comprovação de que a contaminação microbiológica está sob controle e que não estão sendo geradas impurezas a partir dos resíduos do produto anterior.

Durante a execução do estudo, caso os resultados determinados para os resíduos entre diferentes limpezas estejam muito dispersos, pode ser necessária uma investigação para assegurar que a execução por parte dos operadores vem ocorrendo de maneira uniforme. Caso o problema seja considerado como proveniente do desempenho dos operadores, um novo programa de treinamento deverá ser executado.

A validação do procedimento de limpeza estende-se somente às áreas onde o produto ou ativo farmacêutico elaborado entra diretamente em contato (superfície interna de reatores, tanques, envasadoras, equipamentos de embalagem primária e utensílios de pesagem) ou superfícies que eventualmente possam ter contato com o produto (selos, flanges, eixos de mistura, ventiladores de estufas e elementos de aquecimento). O procedimento de limpeza das áreas onde o produto ou ativo farmacêutico não entra em contato direto não faz parte do estudo de validação de limpeza.

No mínimo três aplicações consecutivas do procedimento de limpeza devem ser executadas demonstrando sucesso para que o procedimento possa ser considerado validado.

O critério de “testar até limpo” não é considerado aceitável. Tal conceito envolve limpeza, amostragem e teste, com a repetição dessa seqüência até que um limite de resíduo aceitável é encontrado. Para um sistema ou equipamento com o processo de limpeza validado, essa prática de “testar até limpo” não deve ser utilizada. A prática de “testar até limpo” não deve substituir a necessidade de validação dos procedimentos de limpeza. A própria freqüência de monitoração deve ser omitida ou diminuída após a validação, sendo seu uso justificável somente em situações especiais, como a execução do procedimento de limpeza por operador recém treinado ou sua execução fora das condições estabelecidas no protocolo.

Os métodos analíticos devem ser desafiados em combinação com os métodos de amostragem usados para demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados da superfície do equipamento e para demonstrar a que nível os mesmos são recuperados. Essa etapa é necessária antes da avaliação dos resultados provenientes das amostras, pois estes devem ser corrigidos pelos fatores de recuperação. Testes negativos podem ser resultantes de técnicas de amostragem incorretas.

Devem ser utilizados agentes de limpeza com composição conhecida e definida.

4. Amostragem.

Abaixo, listamos os dois métodos de amostragem mais comuns, com suas vantagens e desvantagens. O método de extração por placebo ou produto também é posto, no entanto, este é pouco recomendável:

MÉTODO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
AMOSTRAGEM DIRETA DA SUPERFÍCIE (SWAB)	Resíduos secos e insolúveis podem ser retirados. Permite o estabelecimento do nível de contaminação por área, estabelecendo onde o procedimento precisa ser melhorado e se realmente os pontos críticos correspondem às expectativas. Permite a recuperação do contaminante a partir de áreas onde a água de rinsagem teve contato deficiente.	A área a ser amostrada deve permitir livre acesso ao operador, o que é impraticável em muitos equipamentos. O solvente e o material do <i>Swab</i> não deve ser fonte de contaminação adicional ou interferir na metodologia analítica. A porcentagem de recuperação do ativo por parte do <i>Swab</i> deve ser estabelecida utilizando um estudo de recuperação que mimetiza exatamente o procedimento utilizado na prática. (mesmo <i>Swab</i> , placa com o mesmo tipo de aço do equipamento, definição da área). Possível interferência do material de construção do <i>Swab</i> deve ser avaliada durante o estudo de validação da metodologia analítica.
AMOSTRAGEM INDIRETA DA SUPERFÍCIE (AMOSTRAS DE RINSAGEM)	Permite a amostragem de grandes áreas. Permite a amostragem de áreas de difícil acesso como bicos de envase, tubulações e pequenas peças.	Causa a diluição do contaminante, o que às vezes compromete ou impossibilita o desempenho da metodologia analítica. O contaminante pode não ser solúvel no solvente utilizado. O contaminante pode estar ocluído ou aderido em alguma superfície, de modo que a simples rinsagem não é capaz de retirá-lo. A metodologia analítica utilizada deve ser específica para o contaminante, métodos não específicos como a adoção do critério farmacopéico para a água utilizada na rinsagem não são aceitáveis. Em alguns casos, como por exemplo, com bicos de envase, as primeiras porções extraídas sempre serão as mais contaminadas. Portanto a uniformização com todo o conteúdo deve ser feita.
EXTRAÇÃO POR PLACEBO OU PRODUTO	Não existem vantagens, tal metodologia não é recomendável.	Dilui muito o contaminante e aumenta consideravelmente o número de possíveis interferentes, dificultando o trabalho da metodologia analítica utilizada. A contaminação do placebo ou do produto não é uniforme, podendo estar concentrada nos pontos que passarão primeiro pelas regiões de maior contaminação.

Observações:

Recomenda-se que os solventes utilizados para umedecer o *swab* sejam de grau analítico, de adequada estabilidade e solubilidade para as substâncias ativas a serem amostradas.

O *swab* deve ser de tamanho específico e feito de material adequado que não interfira com a metodologia analítica.

As amostras devem ser manuseadas de acordo com a sua estabilidade antes da execução da sua análise. Por exemplo: protegidas da luz, gaseificadas com nitrogênio, congelar ou analisar imediatamente.

5. Determinação dos Limites de Aceitação.

Várias metodologias têm sido propostas para a determinação dos limites de aceitação. Aqui especificaremos três delas com suas possíveis variações individuais:

I. Presença de não mais que **0,1%; 1/1000 ou a milésima parte da dose diária mínima do contaminante na dose diária máxima do produto subsequente.**

II. Não mais que **10ppm do contaminante** no produto **subseqüente.**

III. Nenhuma quantidade de resíduo deve ser visível após a execução do procedimento de limpeza.

Recomenda-se a aplicação do mais severo dentre os três critérios, sendo que o critério VISUALMENTE LIMPO deve ser incluído em todos os procedimentos de limpeza executados, exceto naqueles em que a limpeza não pode ser verificada visualmente.

Tais métodos são aplicáveis aos resíduos de produtos e de detergentes. Não são aplicáveis aos testes microbiológicos.

Exemplos de cálculos utilizados para determinação dos limites de aceitação encontram-se no **ANEXO II.**

6. Definição do Pior Caso (*Worst Case*)

O número de combinações possíveis entre produtos contaminantes e subseqüentes pode assumir proporções tão grandes que inviabilizariam a execução de um estudo abrangendo todas as possibilidades, portanto, a escolha do pior caso para o qual um determinado procedimento deve ser exposto é vital para que o processo de validação se torne praticável.

O pior caso é uma situação, às vezes hipotética, onde se estabelece a pior situação que poderia acontecer em uma linha de produção no que se refere à criticidade da limpeza. O pior caso é formado pelo contaminante (produto manipulado previamente na respectiva linha de produção e que poderia vir a contaminar o subseqüente) e subseqüente (produto que ao ser contaminado levaria ao paciente a maior dose do contaminante em questão).

O melhor candidato a **contaminante** é aquele que apresenta a melhor combinação das seguintes propriedades:

Menor Solubilidade no Solvente Utilizado no Procedimento de Limpeza.

Mais Difícil de ser Removido Segundo a Experiência dos Operadores.

**Maior Toxicidade.
Menor Dose Terapêutica.**

A principal característica a ser observada no contaminante é a solubilidade: a escolha do menos solúvel basta como critério. Os outros critérios também podem ser avaliados, mas dentro de um sistema de pontuação onde a solubilidade tem a ponderação maior dentre todos os outros critérios.

O candidato a melhor produto **subseqüente** é aquele que apresentar o menor valor para a razão:

Menor Tamanho de Lote
Maior Dose Terapêutica

A adoção de planilhas eletrônicas facilita a determinação do pior caso.

A empresa também pode adotar a escolha de um pior caso imaginário, não levando em conta um subseqüente real e sim um imaginário que agregue as piores qualidades possíveis, ou seja, tal subseqüente imaginário terá o menor tamanho de lote e a maior dose terapêutica, fato que nem sempre está associado em um mesmo produto. Tal critério, embora pareça demasiadamente cuidadoso, serve para construir um estudo de validação de limpeza **robusto**, que no futuro suporte a inclusão de novos produtos ou tamanhos de lote na rota de fabricação, sem que haja a necessidade da realização de nova validação.

7. Metodologia Analítica Empregada

A metodologia analítica utilizada deve prover uma medida que seja correlacionável a uma concentração do contaminante. Não são aceitáveis métodos que fazem, por exemplo, a simples análise da água de rinsagem atestando que a mesma atende os critérios farmacopéicos equivalentes ao seu grau de pureza: tais métodos não são específicos para o resíduo pesquisado.

Deve existir um trabalho de validação para a metodologia empregada na validação de limpeza.

Os métodos analíticos utilizados devem ser desafiados em combinação com os métodos de amostragem utilizados, para demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados a partir da superfície do equipamento com certa consistência. Isso é necessário antes que qualquer conclusão seja feita a respeito dos resultados encontrados. Resultados negativos pode ser uma conseqüência de uma pobre metodologia de amostragem.

Observações relativas ao uso do TOC:

O uso do equipamento de TOC para a determinação de resíduos em validação de limpeza tem crescido. Seu uso é possível, no entanto, a metodologia criada deve ser validada como qualquer outra, nos mesmos parâmetros, e o limite de aceitação estabelecido deve ser correlacionado a um valor determinado de TOC, não

sendo aceitáveis, portanto, valores empíricos como 500 ppb, pois tais valores não podem por si só estabelecer uma correlação com a concentração do contaminante.

Além disso, para análises em equipamentos de TOC é necessário que os compostos sejam solúveis em água. Compostos solúveis em água são raros em validação de limpeza, pois o critério de escolha para o pior caso geralmente é a insolubilidade em água, portanto, esse equipamento geralmente é mais utilizado para resíduos de detergentes, que são plenamente solúveis em água.

Os resultados obtidos pelas leituras de TOC devem ser corrigidos por brancos analíticos, representados pela água utilizada no processo de limpeza mais os instrumentos utilizados na amostragem.

Observações relativas ao uso de HPLC:

Deve ser dada atenção especial à validação dos limites de detecção e quantificação. Validação de limpeza geralmente significa baixos limites de aceitação, o que às vezes dificulta o desempenho do método. Os métodos cromatográficos têm uma grande vantagem em relação ao TOC, pois são específicos, ou seja, o resultado encontrado é gerado pelo contaminante pesquisado. Já no TOC, o resultado encontrado pode sofrer interferência de qualquer composto orgânico que venha a contaminar a amostra. O limite de aceitação adotado para o contaminante deve estar dentro do limite de quantificação da metodologia empregada e tal limite de quantificação deve ter sido testado quanto à sua precisão e exatidão.

Observações relativas ao uso da Espectrofotometria no Ultravioleta-Visível:

Deve ser dada atenção especial à validação dos limites de detecção e quantificação. Essa instrumentação tem sido muito utilizada para análise de resíduos de detergentes, empregando às vezes métodos colorimétricos para tal finalidade. Deve-se avaliar a especificidade do comprimento de onda escolhido para a detecção da substância alvo, atestando que o mesmo não sofre interferência de outros resíduos ou do material utilizado na amostragem (solvente, *swab*, etc...), sendo que tal verificação faz parte do estudo de validação da metodologia.

Observações relativas ao uso de outros métodos:

Métodos não específicos, tais como condutividade, podem ser empregados para resíduos de detergentes e outros compostos iônicos, desde que corretamente validados para esse fim.

8. Controle de Mudança

Pontos da validação de limpeza sujeitos ao controle por parte do procedimento de controle de mudanças:

- I. Procedimentos de limpeza;
- II. Métodos analíticos;
- III. Equipamentos;
- IV. Detergentes;
- V. Formulações dos produtos;
- VI. Processos de fabricação;

9. Relatório de Validação

O Relatório de validação deve incluir entre outros:

- I. Resultados dos testes ordenados pelo protocolo. Os dados brutos devem estar acessíveis.
- II. Comparação/avaliação dos resultados contra os critérios de aceitação pré-definidos.

- III. Descrição e avaliação dos desvios em relação ao planejado.
- IV. Conclusões e recomendações, particularmente em relação ao monitoramento necessário ou atividades de validação posteriores, se necessário.
- V. Aprovação formal do respectivo método.

Anexo I

Determinação dos Fatores de Recuperação para Amostragens Diretas (*Swab*) e Indiretas (Amostras de Rinsagem) por meio de Estudos de Recuperação.

Introdução.

O método analítico deve ser desafiado em combinação com o método de amostragem utilizado, a fim de demonstrar que os contaminantes podem ser recuperados da superfície do equipamento e demonstrar o “nível” de recuperação e sua “consistência”. Por “nível” entende-se a porcentagem do resíduo que pode ser recuperada no meio em que está aderido, e por “consistência”, a dispersão dos valores encontrados para amostragens repetidas feitas sob a mesma condição. Esse procedimento antecede qualquer discussão a respeito dos resultados encontrados no estudo de validação de limpeza.

Procedimento para Amostragem Direta (*Swab*).

Os itens abaixo são pré-requisitos para que o estudo de recuperação possa ser executado:

Limite Máximo de Contaminante por Área da Rota de Síntese (Passo B do anexo II).

Limite de Aceitação na Amostra Analisada (Passo C do anexo II).

Metodologia Analítica validada, capaz de analisar o item 2.

Swabs de mesmo tipo e material que serão utilizados.

Placas de mesmo material dos pontos de amostragem eleitos, com área igual à que será amostrada pelo *Swab*, geralmente são utilizadas placas de 25cm². Por mesmo material entende-se, por exemplo, mesmo tipo de aço e grau de polimento.

Exemplo de caráter orientativo:

0,7µg/ cm².

3,5µg/ mL.

OK

OK

Placas de Aço Inox 316L com 25cm²

O procedimento consiste em preparar uma solução do contaminante em um solvente de elevada pureza, sendo desejável também que este seja acentuadamente volátil. A concentração dessa solução deve ser tal, que permita a adição de 17,5µg* do contaminante na placa. Se usarmos uma solução de baixa concentração, o volume a ser inoculado na placa para se obter 17,5µg será muito grande, dificultando a secagem e facilitando perdas. No entanto, soluções muito concentradas inocularam pequenas quantidades na placa para se chegar aos 17,5µg, o que pode causar a concentração da contaminação em certos pontos da mesma, prejudicando a homogeneidade. Um meio termo deve ser escolhido e utilizado. No exemplo acima, utilizaremos uma solução com uma concentração de 17,5µg/ mL, que utiliza como solvente o isopropanol, de modo que 1mL dessa solução fornecerá 17,5µg à placa.

Posteriormente, um número “x” de placas, geralmente 5, 6 ou 10, deve ser contaminado com 1mL da solução. Tais placas devem ser secas.

Após a secagem, cada uma delas deve ser amostrada de acordo com os passos abaixo:

Pré-tratar o *swab* no volume do solvente de extração** determinado (5mL) contido em um tubo de ensaio;

Pressionar o *swab* contra a parede do tubo para retirar o excesso;

Passar o *swab* na superfície da placa contaminada, uniformemente com um dos lados na direção horizontal e com o outro lado na direção vertical para cobrir toda a área;

Cortar o cabo do *swab* e colocá-lo na solução de extração contida no tubo;

Extrair o contaminante do *swab*, introduzindo o tubo no ultra-som.

As soluções formadas após a extração devem ser analisadas*** contra um padrão. A resposta de cada amostra, dividida pela resposta do padrão e multiplicada por 100 fornecerá o fator de recuperação de cada uma. É desejável que tais valores estejam acima de 75%****, e que a dispersão entre eles não seja acentuadamente elevada.

O procedimento deve ser repetido com as diferentes pessoas que o executarão na prática para evidenciar possíveis falhas ou individualidades.

Caso os resultados não sejam satisfatórios, a técnica de uso do *swab* deve ser revista, assim como o tipo de solvente utilizado na extração. A causa da não conformidade deve ser investigada, valores dispersos geralmente são oriundos do uso inadequado do *swab* e resultados baixos para a recuperação geralmente são devidos a solventes com baixo poder de extração.

Sugere-se que todos os resultados encontrados para as amostras no estudo de validação de limpeza sejam corrigidos pelo menor valor encontrado para o fator de recuperação antes de serem analisados.

*17,5µg = Corresponde à quantidade de contaminante permitida em 25cm² de área (1 placa), obtido pelo produto do Passo B (0,7µg/ cm²) pela área da placa (25cm²).

**Como solução de extração, deve ser utilizado um solvente que, reconhecidamente, seja capaz de solubilizar o contaminante.

***Caso as amostras sejam analisadas por HPLC, a etapa de filtração das mesmas, dependendo do tipo de filtro utilizado, pode prejudicar o fator de recuperação.

****Pode ser necessário empregar mais que um *swab* para obter valores de recuperação satisfatórios.

Procedimento p/ Amostragem Indireta (Amostras de Rinsagem).

O procedimento segue a mesma linha até a etapa de amostragem da placa contaminada. Neste caso, há duas maneiras indicadas:

Um método envolve o posicionamento vertical da placa contaminada no interior de um béquer, em seguida um volume definido da solução de extração é lançada sobre a placa com o auxílio de uma pipeta, a placa é então retirada e a solução contida no béquer é analisada pelo método.

O segundo procedimento requer o posicionamento da placa em uma apropriada quantidade de solvente de extração contido no interior de um béquer e agitação cuidadosa do conjunto por cerca de 30 segundos. A placa e a solução de extração são separados a fim de interromper o processo de extração e em seguida a última é analisada.

Anexo II

Determinação dos Limites de Aceitação.

Critério 1 – 0,1% da dose limite

Passo A: Determinação do limite de aceitação no produto subsequente.

Fator de Segurança: 0,001, milésima parte, 0,1%.
Obs: Em alguns casos, podem ser usados fatores diferentes. Exemplo: Produtos Tópicos (0,01 ou 1%); Parenterais ou de elevada atividade (0,0001 ou 0,01%)

Mínima Dose Diária
do Contaminante
em mg

Tamanho Mínimo do
Lote do Subseqüente
em g ou mL

Limite Máximo do
Contaminante no
Subseqüente em µg

$$A = 0,001 \times MTD_{cont} \times MBS_{subs} \times 1000$$

Fator de Conversão:
mg para µg

$M_{max}TD_{subs}$

Máxima dose Diária
do Subseqüente na
mesma unidade do
MBS

Passo B: Determinação do limite de aceitação por área.

Limite de Aceitação
do Contaminante
por cm² de Área
compartilhada em
µg/cm²

$$B = \frac{A}{SRSA}$$

Área Compartilhada pelos Produtos
em cm².

Passo C: Determinação do limite de aceitação na amostra analisada.

Limite de Aceitação do
Contaminante por mL
da solução a ser
analisada. Em µg/mL.

$$C = \frac{B \times \text{ÁREA}}{\text{Volume}}$$

Toda a área
compartilhada no caso de
água de rinsagem ou a
área amostrada no caso
de Swab em cm².

Volume Utilizado na
Rinsagem ou Volume
Utilizado na
Recuperação do Swab
em mL.

Considerações:

A área utilizada nos cálculos não pode ser a área de um único equipamento, pois, nesse caso, não estaríamos levando em conta a contaminação que o produto pode sofrer ao longo de toda linha de produção. Deve ser utilizada a área compartilhada por esses produtos em sua rota de fabricação. Os termos e as unidades utilizadas podem variar. Quanto às unidades, somente aquelas que são idênticas podem ser cortadas. A posição dos termos e a construção das fórmulas podem variar, por exemplo, o termo MBS_{subs} frequentemente aparece somente no Passo B. Tal ordem não influencia o resultado final.

Caso a MTD_{cont} , dose terapêutica mínima do contaminante, não seja conhecida, como no caso dos detergentes, poderá ser utilizado o NOEL (nível de efeito não observado), sendo o mesmo calculado pela fórmula abaixo:

$$\text{NOEL expresso em mg.} \rightarrow \text{NOEL: } \frac{LD_{50} \times 70}{2000}$$

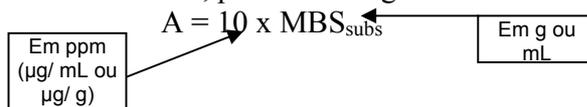
LD_{50} expressa em mg/kg
Constante Empírica.

O NOEL, caso utilizado, substitui os termos “0,001 x MTD_{cont} ” no cálculo do Passo A.

Critério 2 – 10 ppm

Nesse caso, o limite de aceitação do contaminante no produto subsequente é 10ppm, ou seja, aceita-se que o produto a ser removido esteja presente na forma farmacêutica do próximo produto em uma concentração de 10ppm.

Nos cálculos, somente o Passo A se altera, passando a figurar como:

$$A = 10 \times MBS_{\text{subs}}$$


Os passos B e C são calculados da mesma maneira.

A adoção do limite de 10ppm é justificada somente como teto, ou seja, no caso em que os outros limites baseados em toxicidade ou em dose terapêutica se apresentem mais altos, pois mesmo que os limites altos sejam justificáveis, sua adoção foge a lógica da BPF.

Em outros casos não deve ser adotado, pois não é cientificamente justificável, caso ainda assim o mesmo seja aplicado, a empresa deverá apresentar bibliografia que comprove que esse nível do contaminante específico não acarreta riscos à saúde.

Critério 3 – Visualmente Limpo

É o critério básico e mínimo que deve estar presente, como critério de aceitação, em todo protocolo para validação de limpeza.

Para a adoção única do critério “visualmente limpo”, a empresa deverá primeiramente definir o limite de aceitação do contaminante no produto subsequente (A) e em seguida o limite de aceitação do contaminante por unidade de área da rota de fabricação (B).

Posteriormente, placas do mesmo material de construção das diversas partes da rota de fabricação deverão ser contaminadas com valores próximos a B (idealmente 5 pontos, 1 central e 2 distribuídos em cada extremidade) e deverá ser provado que, em mesmas condições de luminosidade e perspectiva de visão, o operador é capaz de notar que as placas contaminadas encontram-se sujas, assegurando, portanto, que quando ateste que um equipamento encontra-se visualmente limpo, a quantidade de contaminante presente em sua superfície é menor que o B estabelecido. Placas sem o contaminante (brancas) deverão ser incluídas neste estudo para avaliar a incidência de falsos positivos pelo operador. Para que tal processo seja válido, o operador deve sempre diferenciar as placas contaminadas das não contaminadas.

REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO (RPP)

Revisão Periódica de Produto

Considerações Iniciais:

A Revisão Periódica de Produtos (RPP) tem o objetivo de contribuir para verificação da consistência dos processos existentes, bem como da adequação das especificações em uso, tanto para matérias primas como para produto acabado, de maneira a fornecer uma revisão do desempenho de produtos e processos, evidenciando o aparecimento de tendências não usuais, que requeiram ajustes ou alterações. O processo, normalmente, inclui uma revisão do desempenho em relação às expectativas, com o desenvolvimento de planos de ação para a condução das alterações necessárias.

Determinação da necessidade de alterações nas especificações de produto:

Durante a revisão dos dados do produto por um período extenso de tempo, pode tornar-se evidente a necessidade de alteração de suas especificações. Por exemplo, se a revisão demonstrar que muitos lotes de um determinado comprimido não atendem às especificações de umidade, isso poderia indicar que a alteração é plausível. Certamente, qualquer alteração de especificação deve ser revisada em relação aos requerimentos de qualidade do produto e requerimentos regulatórios. Entretanto, se tal aumento de umidade não comprometer a qualidade do produto (cientificamente comprovado por meio de dados), a proposta de alteração pode ser justificada.

Determinação da necessidade de alterações nos processos de fabricação ou controle:

Similarmente, a revisão de dados de um lote por um período extenso de tempo pode indicar se há necessidade de alguma alteração no processo de fabricação ou controle. Por exemplo, se alguns desvios de processo ocorreram durante o ano porque o operador determinou incorretamente a temperatura de resfriamento da formulação, pode ser necessária uma alteração no procedimento, incluindo-se dupla verificação ou uma alteração nos instrumentos de controle. Idealmente, essas ações devem ser identificadas e implementadas durante a investigação dos desvios de temperatura. Entretanto, a revisão pode indicar uma tendência nos resultados, levando a uma ação preventiva, mesmo quando desvios ainda não tenham sido observados.

Determinação da necessidade de revalidação:

Um dos maiores benefícios das revisões é a indicação da necessidade de revalidação antes do prazo já estabelecido para essa ação. Se os dados indicarem que o processo ou produto não é mais capaz de atingir os resultados requeridos consistentemente, ou se tendências não esperadas estiverem evidentes nos dados, a necessidade de revalidação imediata deve ser apontada. Por exemplo, se a revisão revelar que sete entre trinta e quatro lotes de um

produto em forma de pó solúvel em água tenham sido rejeitados devido à baixa potência, a revalidação imediata pode ser necessária, sem que, necessariamente, se espere a data prevista inicialmente para tal revalidação.

Novamente, um sistema eficiente de investigação de falhas deveria ter resultado na mesma recomendação, anteriormente à sétima falha. Entretanto, analisando-se os dados com atenção maior no momento da revisão periódica desse produto, pode-se chegar a uma conclusão mais sólida em relação à necessidade de revalidação do que se investigando falhas que ocorrem vez ou outra.

Confirmação do sistema de controle de mudanças:

Durante um ano, é possível que várias pequenas alterações ocorram, cada uma tendo sido considerada, isoladamente, como sem impacto para o produto ou processo. Porém, o efeito cumulativo dessas várias alterações pode ser equivalente a uma mudança maior. O uso da ferramenta de revisão de produto pode fornecer uma oportunidade de avaliação do efeito negativo cumulativo.

Notificação do *status* dos processos e produtos à gerência da empresa:

A esfera gerencial de uma empresa possui a responsabilidade de assegurar que os produtos possuem qualidade, segurança e eficácia. A revisão periódica de produtos funciona como ferramenta de comunicação, que resume o estado atual de cada produto e evidencia qualquer ponto que necessite correção, fornecendo para a gerência da empresa uma visão dos dados relevantes de forma condensada.

Aspectos Gerais:

Os requerimentos das revisões periódicas de produto incluem no mínimo:

- revisão de cada lote (ou número representativo) para se determinar a necessidade de alterações nas especificações ou processos de fabricação ou controle;
- revisão de resultados de controle em processo e produto acabado;
- revisão de todas as mudanças nos processos ou métodos analíticos;
- revisão dos resultados do programa de estabilidade;
- revisão de reclamações;
- revisão de recolhimentos;
- revisão de produtos retornados;
- revisão das investigações e desvios de qualidade;
- revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como HVAC, água etc;
- quaisquer outros dados necessários para se determinar a necessidade das alterações descritas acima.

Os relatórios de revisão periódica de produtos devem ser revisados e aprovados por membros da gerência, com o objetivo de fornecer uma oportunidade de se avaliar se o produto ou processo está sob controle.

Conteúdo Típico de uma Revisão Periódica de Produto:

As revisões podem se apresentar de diferentes maneiras, porém, devem incluir um mínimo de informação.

O conteúdo típico de uma RPP está listado abaixo, com uma descrição sucinta dos aspectos importantes de cada item.

Período de Tempo Avaliado

É importante especificar o período de tempo a ser avaliado na revisão. Tipicamente, a RPP incluirá todos os lotes fabricados ou dispostos (aprovados ou reprovados) durante um período específico, geralmente, um ano. Algumas empresas podem escalonar as análises dos produtos ao longo do ano, de forma a prevenir um excesso de trabalho durante algum período específico do ano. Também pode ser útil a determinação de períodos menores (seis meses, por exemplo) para a avaliação de produtos que possuam grande número de lotes fabricados por ano.

II. Descrição do Produto

É importante incluir uma descrição detalhada do produto sob revisão. Por exemplo, deve-se apontar o produto, as apresentações e embalagens, códigos para identificação das fórmulas mestras em uso etc. Qualquer referência indicativa das linhas de produção ou equipamentos deve ser incluída, se necessário, para se diferenciar os produtos.

III. Resumo da Revisão

Um resumo inicial servirá para dar uma visão geral acerca das observações chave que tenham sido feitas. Por exemplo, esta seção pode ser usada para indicar que um grande número de desvios foi observado, indicando uma tendência no processo. O resumo também pode ser usado para notificar um resultado inesperado.

IV. Recomendações e/ou Ações Corretivas

É prudente mencionar uma lista das recomendações ou ações corretivas resultantes da revisão, o que ajudará o leitor a focalizar nesses aspectos da revisão.

V. Resultados de Produto Acabado

Os resultados de produto acabado devem ser apresentados, o que pode ser feito de diversas formas. Entretanto, todos os resultados analíticos chave e os parâmetros físicos devem ser incluídos nos sumários apresentados.

VI. Resultados de Controle em Processo

Podem ser considerados ainda mais importantes que os resultados do produto acabado. Uma revisão cuidadosa desses dados pode fornecer pistas em relação à integridade e consistência dos processos. A RPP deve incluir resultados de controle em processo analíticos e físicos, bem como parâmetros críticos de processo. Por exemplo, pode ser mais importante rastrear o tempo médio de secagem para atingir a unidade requerida do que o valor de umidade final obtido.

VII. Desvios/Investigações/Retrabalho

A RPP deve incluir todos os desvios de processo ou produto, investigações conduzidas para as situações de não conformidade ou desvio e quaisquer retrabalhos realizados. A chave desta seção é evidenciar questionamentos que surgiram desses eventos e fornecer evidências de que ações estão sendo tomadas para corrigir os problemas.

VIII. Resultados de Estabilidade

Um indicador chave do controle e consistência de qualquer processo são os dados de estabilidade coletados. Uma boa RPP deve listar quaisquer tendências na estabilidade, desvios ou alterações aparentes desde a última revisão.

IX. Reclamações

Um resumo de todas as reclamações é um componente necessário da RPP. Quaisquer tendências ou lotes problemáticos devem receber revisão adicional.

X. Devoluções

Um resumo dos produtos devolvidos por problemas de qualidade deve ser incluído na RPP.

XI. Recolhimentos

Qualquer recolhimento de produto deve ser listado na RPP, sendo as razões para o recolhimento e as ações tomadas resumidas nesta seção.

XII. Conclusões

Todas as conclusões acerca do produto devem ser listadas neste tópico. Alguns exemplos de conclusões típicas são: “é necessária revalidação”, “não foram encontrados problemas ou questionamentos acerca dos processos”, etc. Qualquer recomendação de mudança deve

ser incluída na seção de recomendações, bem como as responsabilidades e os prazos para as ações corretivas.

XIII. Aprovações

As RPP devem ser aprovadas pelos setores apropriados. Geralmente, representantes da Produção, Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade aprovarão a RPP. Entretanto, pode ser desejável que outros setores, como Validação ou Assuntos Regulatórios, tenham autoridade para aprovar a RPP, dependendo do seu conteúdo ou recomendações. A organização da companhia pode também ditar o processo de aprovação. Porém, sempre um membro da garantia da qualidade deve revisar e aprovar o documento.

XIV. Interpretação dos Resultados da RPP

Os dados podem ser essencialmente apresentados em tabelas ou gráficos, sendo uma combinação de ambos recomendável. Nos gráficos, qualquer tendência ou resultados com desvios pode ser facilmente apontado. Entretanto, não é fácil comparar resultados individuais específicos e fazer comparações matemáticas posteriores. Alguns dados, por exemplo, resultados do tipo passa/não passa, não podem ser visualizados graficamente.

Além de gráficos e tabelas, também é de grande importância o resumo dos dados. Por exemplo, cálculos de média, desvio padrão e desvio padrão relativo são úteis para a maioria dos dados analíticos. Esses resultados geralmente ilustram problemas evidentes com o processo. O uso de análises estatísticas mais refinadas também pode ser útil para comparar várias populações de resultados ou lotes de um período de produção com outro. O uso de muitos programas estatísticos pode ajudar na preparação dos dados.

Em geral, a conclusão da revisão de dados para uma RPP deve resultar em um dos itens abaixo:

- Processo sob controle – essa conclusão indica que não há anormalidades no conjunto de dados e confirma que o processo funciona conforme validado;
- Ações recomendadas – essa conclusão indica que algumas ações devem ser consideradas, mas o processo está funcionando essencialmente como desenhado e validado - o processo continua a operar em um estado controlado;
- Ações corretivas necessárias – esta conclusão indica a necessidade de ações corretivas imediatas - o processo não opera em um estado controlado. Algumas considerações devem ser feitas, dependendo das circunstâncias, para suspender a produção e avaliar o impacto do problema no produto comercializado.

Metodologia para realização de RPP

Para se realizar uma RPP de forma eficiente, no prazo determinado e com efetividade, deve-se utilizar uma metodologia apropriada. Esta deve envolver os seguintes aspectos:

Responsável pelo RPP

Nenhum sistema de RPP pode ser verdadeiramente eficiente se uma única pessoa não assumir o processo. Obviamente, uma equipe de pessoas deve participar e dividir as responsabilidades do RPP. Entretanto, um responsável é necessário para assegurar que os membros da equipe participem, contribuam e completem suas tarefas no prazo determinado. Essa pessoa designada não precisa desempenhar esse papel o tempo todo, mas quando necessário para garantir que o processo se conclua de forma satisfatória.

II. Administrador do RPP

O administrador do RPP é o indivíduo que irá manter o cronograma e preencher as seções do RPP no documento final. Esse indivíduo pode ou não ser o Responsável pelo RPP. Ainda, um desses dois indivíduos pode escrever o resumo final e assegurar que a aprovação final ocorra.

III. Equipe do RPP

A Equipe do RPP deve incluir representantes de todos os departamentos que contribuam com dados ou revisões até o RPP final. Geralmente, irá incluir membros do Controle de Qualidade, Garantia da Qualidade, Produção, Estabilidade, Distribuição, Engenharia e outros grupos. O Responsável pelo RPP coordenará as atividades da equipe e garantirá que cada membro esteja ciente de suas tarefas e que possui os recursos necessários ao cumprimento das mesmas.

IV. POP no processo de RPP

Um Procedimento Operacional Padrão (POP) detalhado deve guiar todo o processo de RPP. Esse POP deve especificar: as responsabilidades durante o processo (coleta, análise de dados e aprovação); a periodicidade de avaliação; os objetivos; a lista de produtos; os documentos que serão avaliados (fórmulas mestras, instruções de fabricação/ordem de produção e embalagem, especificações etc.); a formatação do documento final e sua construção; o processo de revisão e aprovação; arquivamento; ações a serem tomadas quando dúvidas surgirem e fechamento da RPP.

V. Cronograma do RPP

É imperativo estabelecer um cronograma ou plano de trabalho para a RPP. Esse cronograma deve listar quais RPP devem ser concluídas, suas linhas do tempo, e quando cada seção principal do RPP deve ser submetida para o Administrador. O cronograma deve estar disponível para todos os membros da equipe de forma que possam priorizar a conclusão de suas tarefas em tempo real.

VI. Reuniões de RPP

O processo de RPP pode ser mais bem desenvolvido se a equipe se reunir regularmente. Essas reuniões auxiliam na garantia do cumprimento dos objetivos e evitam que ocorram desvios.

VII. Comprometimento da Gerência

Talvez o elemento mais importante em um processo satisfatório de RPP seja o comprometimento gerencial. A Gerência tem a responsabilidade de garantir o completo entendimento dos benefícios das revisões e os recursos necessários ao processo.

Expectativas para os programas de Revisões Periódicas de Produtos

As atuais expectativas dos programas de RPP:

- Desenvolver um POP detalhado - o POP deve ser detalhado e específico;
- Seguir o POP – falha em seguir o POP quase sempre resultará em questionamentos dos investigadores;
- Incluir todos os elementos requeridos e “esperados” na RPP, de acordo com o exposto anteriormente;
- Identificar e implementar ações corretivas e de melhoria - as ações corretivas e de melhoria sinalizam que você lida com o processo de forma séria, como foi originalmente pretendido pelos autores das legislações de BPF;
- Acompanhar as ações – um sistema em que as ações ocorreram e foram efetivas é essencial;
- Assegurar que o setor de Garantia de Qualidade revise e aprove as RPP - a maioria das empresas exige a aprovação da GQ nas RPP;
- Envolver a gerência no processo - quanto maior o nível de envolvimento e interesse no processo, mais provável que as RPP sejam utilizadas como uma ferramenta para controle de processos e aprimoramento de produtos.

Conclusão

Quando utilizadas como complemento de outros componentes do Sistema de Qualidade, as revisões podem auxiliar na garantia de que os produtos farmacêuticos sejam seguros, eficazes e de qualidade - e que os processos operam com o controle exigido pelas regulamentações de BPF.

O fabricante e o detentor de registro, quando diferentes, devem elaborar um acordo técnico que defina suas respectivas responsabilidades nesse processo de revisão.

As revisões podem auxiliar no cumprimento dos regulamentos de Boas Práticas de Fabricação e também fornecer meios efetivos para a avaliação e a implementação de melhorias nos processos e produtos.

CONTROLE DE MUDANÇAS

Controle de Mudanças

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

Dentro do gerenciamento de mudanças, deve estar prevista a adoção de um procedimento que defina de que maneira as mudanças serão realizadas, bem como estabeleça as ações a serem tomadas, prevendo a necessidade e extensão da qualificação e validação a ser realizada, uma vez avaliada a necessidade das mesmas.

Para a implementação de qualquer mudança, é necessário que sejam definidas e estabelecidas algumas etapas. Essas etapas incluem:

Elaboração;
Avaliação;
Aprovação/ reprovação;
Execução; e
Monitoramento.

Respeitar as etapas é importante para garantir que todo o processo de mudança esteja sob controle. No entanto, o conteúdo deste Guia não é imperativo, podendo ser adaptado ou alterado de acordo com o tipo de mudança envolvida e as peculiaridades do processo produtivo em questão.

Na etapa de elaboração das mudanças, deve estar descrita a mudança propriamente dita e a sua respectiva justificativa. Qualquer área da empresa pode solicitar uma mudança, desde que esta seja formalmente solicitada.

A avaliação deve ser realizada pela Garantia da Qualidade, ou setor correspondente, prevendo-se todas as ações necessárias para a mudança, observando-se sua interface com as demais áreas. Deve ser definido um responsável por cada ação e data prevista de conclusão;

A mudança deve ser avaliada quanto aos seguintes aspectos:

Seu impacto na qualidade do produto;
Alteração do registro do medicamento;
Realização de novos processos de validação;
Alteração de especificações e documentos;
Realização de novos estudos de estabilidade;
Realização de novos treinamentos de pessoal.

A etapa de aprovação/reprovação deve ser realizada por pessoa devidamente qualificada e autorizada, observando o resultado da avaliação conduzida, bem como demais aspectos operacionais. Deve ser dada atenção especial nos casos de reprovação, uma vez que esses

registros (“solicitação” e respectiva “avaliação”) não devem ser descartados, mas mantidos durante período de tempo determinado pela empresa.

Durante a etapa de execução da mudança, os responsáveis têm o papel de observar o cumprimento das ações previstas até então, juntamente com os prazos pré-estabelecidos.

Uma vez concluída a mudança, faz-se necessário o monitoramento de todos os componentes que possuam interface com a mudança proposta. Tal monitoramento deve ser devidamente documentado.

As mudanças podem ser necessárias para o cumprimento das BPF, para atender solicitações de clientes, para garantir a qualidade dos produtos ou minimizar custos (implementação de melhorias).

As mudanças podem ser definitivas ou temporárias. Porém, independentemente da natureza das mudanças, as mesmas devem ser avaliadas, documentadas e aprovadas.

Mudança temporária é aquela que pode perdurar por um tempo definido, ou por um número de lotes.

DOCUMENTAÇÃO

Documentação

Considerações Gerais:

Ordem de produção

Documento de referência para a produção de um lote de medicamento que contemple as informações da fórmula mestre/fórmula padrão. Pode-se utilizar qualquer outra denominação para o mesmo documento, não sendo necessariamente obrigatório o termo “Ordem de Produção”.

Fórmula-mestra/Fórmula-padrão

Documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.

Pessoa Autorizada

Profissional habilitado na área de medicamentos, designado pela empresa, responsável pela liberação dos lotes de produtos terminados para sua distribuição e venda. A pessoa autorizada deve possuir formação técnica que possibilite avaliar a documentação gerada durante a fabricação do medicamento;

Ordem de Embalagem

Documento de referência para a embalagem de um lote de medicamento, que contemple as informações quanto ao material de embalagem a ser utilizado, local de execução das operações de embalagem, registro, controles e monitoramentos realizados. A Ordem de Embalagem pode ser parte da Ordem de Produção, ou configurar documento distinto, porém deve estar vinculada à Ordem de Produção do lote para manter a rastreabilidade das informações.

Ordem de Produção/Ordem de Embalagem:

Ordem de Produção:

Deve existir uma ordem de produção para cada tamanho de lote, que seja cópia fiel da fórmula padrão/mestre. A variação do tamanho do lote apenas é permitida se os tamanhos estiverem presentes no registro do produto e se a validação do processo contemplar os diferentes tamanhos de lote;

Deve haver registro da data de ocorrência de cada etapa e dos tempos de execução, quando este puder influenciar a qualidade do produto;

Cada etapa deve ser registrada na Ordem de Produção de maneira imediata ou concomitante à obtenção dos dados ou execução das atividades; os registros não devem ser executados em momento posterior à execução das atividades.

As operações desempenhadas no processo de produção devem seguir com exatidão o determinado na Ordem de Produção;

As Ordens de Produção devem ser preenchidas a tinta e não devem conter rasuras. Caso sejam necessárias correções, não devem ser utilizadas tintas corretivas, mas a informação errada deve ser anulada com um único risco e em seguida retificada. A pessoa que alterou as informações deve rubricar ao lado da alteração efetuada. As Ordens de Produção devem ser preparadas de forma a que evitem erros de transcrição;

Deve haver registro de verificações realizadas. Estas deverão ser efetuadas por pessoa ou sistema diferente da que realizou as atividades.

As operações descritas devem estar de acordo com procedimentos operacionais estabelecidos;

A Ordem de Produção é específica para cada lote produzido e deve conter no mínimo as seguintes informações:

- I - O nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;
- II - Descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;
- III - Lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB ou DCI); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que

são exclusivos para cada material e o(s) número(s) de lote de cada matéria-prima, registro dos cálculos de correção, quando necessários, explicação das correções efetuadas e justificativa. Deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo;

IV - Declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;

V - Rendimentos reais obtidos;

VI - Indicação do local de execução das atividades e dos equipamentos a serem utilizados;

VII - Os métodos (ou referência aos mesmos) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (principalmente após mudança de produto), montagem, calibração, esterilização e manutenção;

VIII - Instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção (verificação dos materiais, pesagem, pré-tratamentos, a seqüência da adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas);

IX - Instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;

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

XI - Quaisquer precauções especiais a serem observadas;

XII - Anotações quanto a problemas específicos, com assinatura do supervisor para qualquer desvio;

XIII - Referências cruzadas a procedimentos operacionais relacionados.

Todos os registros obtidos durante a produção, como por exemplo, tempo de misturas, pesos reais, ciclos de esterilização, rendimentos e condições ambientais devem ser registrados e assinados (rubricados) pelo operador, e as operações críticas verificadas e rubricadas pelo supervisor. Quando forem emitidos registros gráficos pelos equipamentos, estes devem ser anexados à Ordem de Produção;

Todas as atividades de pesagem e/ou medidas, produção e embalagem devem ser desempenhadas de acordo com o estabelecido na Ordem de Produção.

Os rótulos devem ser inspecionados para verificar se correspondem ao produto a ser rotulado e se estão em conformidade com a Ordem de Produção, antes de serem entregues à linha de embalagem;

Os resultados de controle de Qualidade, tanto das etapas intermediárias quanto do produto acabado, devem ser mantidos na Ordem de Produção;

Os registros de produção e controle de qualidade devem ser revistos como parte do processo de aprovação para liberação dos lotes. Deve haver registro da revisão dos registros na Ordem de Produção;

Ordem de embalagem:

As operações de embalagem devem ser executadas de acordo com uma Ordem de embalagem;

Deve haver registro quanto à pessoa responsável pelo controle dos rótulos e embalagens na área de produção;

Deve haver registro da verificação realizada nas áreas de embalagem e equipamentos antes do início da embalagem de novo lote, para assegurar que não haja resíduos de lotes e / ou produtos anteriores;

Antes do início do processo de embalagem, deve haver registro de verificação das condições de limpeza das linhas de embalagem, máquinas de impressão e demais equipamentos.

A quantidade de material impresso recebida, utilizada, danificada e destruída deve ser registrada;

O material impresso, mas sem número de lote, datas de fabricação e validade, deve ser devolvido para o almoxarifado por meio de pessoa expressamente designada para tal atividade. Devem ser registradas as quantidades devolvidas e quem efetuou a devolução, bem como o recebimento do material no almoxarifado;

A Ordem de Embalagem é específica para cada lote produzido e deve conter no mínimo as seguintes informações:

I - O nome do produto e o número do lote;

II - Descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;

III - Lista de todos os materiais de embalagem a serem utilizadas;

IV - Quantidade utilizada de cada material de embalagem; o(s) número(s) de lote de cada material;

V - Registro dos controles realizados durante o processo de embalagem;

- VI - Instruções e registro de liberação de linha antes do início do processo;
- VII - Indicação do local de execução das atividades e dos equipamentos a serem utilizados;
- VIII - Condições especiais a serem observadas;
- IX - Anotações quanto a problemas específicos, com assinatura do supervisor para qualquer desvio;
- X - Referências cruzadas a procedimentos operacionais relacionados;

Aprovação de lote / Liberação de lote

Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto à liberação para venda do produto terminado por meio de pessoa autorizada. Esse procedimento deve contemplar orientação quanto à disposição de lotes reprovados, ou fazer referência a procedimento específico que trate desse tema.

Cada lote de produto terminado deve ser avaliado pela pessoa autorizada antes de sua liberação para venda.

No caso de produtos fabricados por agentes terceirizados, o contratante deve avaliar a documentação do lote para a liberação do produto terminado.

Antes de liberar um lote de produto acabado, a pessoa responsável deve se assegurar de que os seguintes requerimentos foram alcançados:

- I - A produção ocorreu em consonância com as BPF;
- II - Qualquer desvio ou mudança planejada na produção ou controle de qualidade foi autorizado pelas pessoas competentes e conforme procedimentos definidos;
- III - Todas as verificações e testes foram executados, incluindo amostragens adicionais e investigações decorrentes de desvios ou alterações planejadas;
- IV - Toda documentação de produção e controle de qualidade está corretamente preenchida e verificada pela pessoa competente;

Antes da liberação de um lote, a seguinte documentação deve ser avaliada:

A) Ordem de produção / Ordem de Embalagem:

Na avaliação da documentação de produção, a pessoa responsável deverá verificar:

I - A codificação da Ordem de Produção (nome do produto, número de lote ou número da Ordem de Fabricação. Nesse caso, deve haver correspondência estabelecida entre as Ordens de produção e embalagem e o lote do produto a ser liberado), assegurando que a documentação em análise corresponde ao lote de produto a ser liberado;

II - Registro do local de realização de cada etapa de produção;

III - Registro de quem realizou cada etapa de produção;

IV - Data e hora de início e término da produção e, quando necessário, a duração de etapas intermediárias;

V - Registro de paradas no processo produtivo com as respectivas justificativas;

VI - A concordância da formulação produzida com o definido na fórmula padrão, com relação aos critérios qualitativos e quantitativos;

VII - Se a relação de matérias-primas e materiais de embalagem empregados está corretamente preenchida, mantendo a rastreabilidade;

VIII - A verificação adicional das operações de pesagem;

IX - Se os parâmetros ambientais requeridos para a produção foram verificados e registrados no local determinado e se as condições ambientais (temperatura, umidade, iluminação e diferenciais de pressão) estavam de acordo com o determinado durante a produção;

X - A assinatura, ou comprovação por sistema adequado, de que operações de produção/embalagem foram verificadas pela pessoa competente;

XI - Se houve algum desvio de qualidade ou alteração intencional de procedimentos registrados. No caso de desvios, deve ser avaliada a documentação de investigação para avaliação do impacto deste na qualidade do produto. A pessoa responsável pela liberação do lote deverá avaliar se as alterações intencionais foram executadas em conformidade com procedimentos previamente definidos e se as alterações foram executadas com base em justificativas técnicas. A documentação referente às alterações intencionais deve ser avaliada com relação ao impacto na qualidade do produto;

XII - O registro de liberação das linhas de produção e de embalagem, contemplando limpeza, adequação e disponibilidade de equipamentos e materiais;

XIII - A reconciliação dos materiais de embalagem e pessoa responsável pelo envio do material impresso para o almoxarifado;

XIV - O cálculo do rendimento do lote e, caso seja verificado desvio dos valores teóricos, a investigação para avaliação das possíveis causas. Uma vez identificadas as causas, deve-se avaliar o impacto das não-conformidades na qualidade do produto.

B) Documentação de controle de qualidade:

Deve-se verificar a presença de laudos analíticos de controle de qualidade e de análises de controle em processo;

Deve-se conferir se os certificados de análise emitidos correspondem ao produto e lote de produto a ser liberado;

O certificado de análise deve estar assinado pelo analista e pela pessoa responsável pelo controle de qualidade;

A pessoa responsável pela liberação do lote deverá avaliar os certificados de análise, verificando se os resultados encontrados estão em conformidade com as especificações;

Deve ser verificado se os certificados de análise foram liberados apenas após avaliação de pessoa responsável no controle de qualidade;

Apenas lotes que atendam aos parâmetros de qualidade estabelecidos deverão ser liberados;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FDA, “Guide to inspections of Validation of Cleaning Processes”, Division of Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, July 1993;
2. D.A. LeBlanc, “Rinse Sampling for Cleaning Validation Studies”, *Pharmaceutical Technology*.22(5), 66-74 (1998);
3. D.A Leblanc, “Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for cleaning Validation of Finished Drug Products”, *Pharmaceutical Technology*.22 (10), 136-148 (1998);
4. Yang P.; Burson K.; Feder D.; Macdonald F., “Method Development of Swab Sampling for Cleaning Validation of a Residual active Pharmaceutical Ingredient”, *Pharmaceutical Technology*. January 2005;
5. EMEA, “Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients”. www.emea.eu.int <<http://www.emea.eu.int/>> pg. 31-32;
6. PIC/S, “Recommendations on Validation Master Plan installation and Operational Qualification Non-Esterile Process Validation Cleaning Validation”. www.picscheme.org <<http://www.picscheme.org/>> , pg. 17-23;
7. APIC, “Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants”. <<http://apic.cefic.org/>>
8. Wallace B.; Stevens R.; Purcell M., “Implementing total organic carbon analysis for cleaning validation: total organic carbon analysis is a fast and effective analytical technique for cleaning validation. Understanding the various types of TOC technologies is essential for choosing the best solution”. *Pharmaceutical Technology*. May, 2004;
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 210/2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/210_03rdc.pdf ;
10. Pharmaceutical Inspection Convention. Guide to GMP for Medicinal Products. August/2006. Disponível em: <http://www.picscheme.org/publis/guides/PE%20009-5%20GMP%20Guide.pdf> ;
11. Organização Mundial da Saúde. WHO Technical Reports Series, nº 908,annex 4, 2003. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf#page=36 ;
12. Organização Mundial da Saúde. WHO Technical Reports Series, nº 937, 2006, annex 4, “Supplimentary Guidelines on Good Manufacture Practices (GMP): VALIDATION”;
13. Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - PIC/S. Recommendations on Validation Master Plan - Installation and Operational Qualification - Non-Sterile Process - Validation Cleaning Validation. PI – 006-2, 01/07/2004;
14. Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - PIC/S. Recommendations on Validation of Aseptic Process. PI – 007-2, 01/07/2004;
15. FDA 21CFR211;
16. EU Guidelines to GMP, Part 1, Chapter 1, January 2006;
17. Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - PIC/S, Guide to GMP for Medicinal Products, PE 009-5, August 2006.