

BRUNO GONÇALVES GOUVEIA

**BOAS PRÁTICAS DE FABRICO DE MEDICAMENTOS
PARA USO HUMANO**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Catarina Pinto Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2013

NOTAS DO JÚRI

BRUNO GONÇALVES GOUVEIA

**BOAS PRÁTICAS DE FABRICO DE MEDICAMENTOS
PARA USO HUMANO**

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Prof.^a Doutora Catarina Pinto Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2013

Dedicatória

Esta Dissertação de Mestrado é dedicada, a todos os profissionais de saúde, que ao longo das suas vidas, disponibilizaram todas as suas faculdades intelectuais e académicas, ao serviço da saúde e se dispõem ou dispuseram, na busca constante, de uma melhor qualidade, eficácia e segurança, em todos os produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, que permitem ou permitiram, uma evolução contínua, relativamente à melhoria e prolongamento de uma boa saúde, para cada indivíduo e consequentemente uma longa e melhor qualidade de vida.

É também dedicada, a todas as organizações e instituições, autoridades reguladoras, quer de iniciativa ou origem, pública ou privada e Indústria Farmacêutica, que dediquem ou dedicaram, todos os seus esforços ou que estão ligados de qualquer modo (quer a nível de formação, investigação, regulação, inspecção, etc.), a uma busca constante de produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, com maior e melhor qualidade, segurança e eficácia, que proporcionam assim, um contínuo ultrapassar de metas, barreiras e preconceitos, que permitam alcançar uma qualidade de saúde sempre melhor e assim uma qualidade de vida maior, a cada um de nós como indivíduos de uma sociedade, quer a nível individual, como Seres Humanos.

Agradecimentos

Um Bem-Haja, à Professora Doutora Catarina Pinto Reis, que me orientou na realização desta Dissertação de Mestrado, proporcionando-me todas as condições necessárias, para a elaboração e finalização da mesma e fornecendo-me todas as indicações, que me permitiram chegar a este objectivo final.

Agradeço à Tânia Sebastião Gonçalo, pelo apoio incondicional que me deu, pelo percurso conjunto que passámos e por toda a motivação, tanto nos bons como nos maus momentos, que culminou neste trabalho final.

A todos que de uma forma ou de outra contribuíram, durante o meu percurso académico universitário, para a finalização do mesmo.

Resumo

A nível internacional e nacional, existem organizações, instituições, autoridades reguladoras, de carácter público ou privado, que trabalham e cooperam, entre si e com a Indústria Farmacêutica, de forma a atingir-se um consenso, a nível das leis e normas orientadoras a aplicar, no fabrico de medicamentos para uso humano. A presente dissertação engloba uma explicação, de como cooperam e funcionam estes intervenientes, entre si e expõe as normas vigentes, seguindo a linha da CE/ EEE, referenciando, sempre que oportuno, as normas praticadas, fora da acção reguladora, do espaço mencionado. Pretende-se assim, atingir níveis excepcionais de qualidade, segurança e eficácia, no fabrico destes produtos de saúde. Salienta-se que, estas directrizes encontram-se em constante actualização, pelo que esta dissertação foi realizada, com base na última actualização, até à data da sua finalização. A implementação das Boas Práticas de Fabrico visa promover a saúde, da população humana e consequentemente, aumentar a qualidade de vida, da mesma. Para atingir os objectivos propostos, é necessário garantir a aplicabilidade dos conceitos expostos e mostrar os benefícios, decorrentes desta aplicabilidade.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabrico, autoridades reguladoras, qualidade, segurança e eficácia.

Abstract

At international and national levels, there are public and private organizations, institutions and regulatory authorities, who work and cooperate, between them and with Pharmaceutical Industry, in order to achieve a consensus at the guidelines and laws to enforce the manufacturing of drugs for human use. This dissertation includes an explanation of how operate and cooperate these participants, between them and expose the current regulations, following the line of CE/ EEE, referencing, wherever appropriate, the practiced guidelines, outside of regulatory action of space mentioned. In this way, it is intended to achieve quality, security and effectiveness exceptional levels in the manufacturing of these health products. It is accentuated that these guidelines are in constant updating, so this dissertation is made, based on the last update. Good Manufacturing Practices aim the promotion of the human health and consequently, to improvement of quality of life. For achieve the proposed objectives, it is necessary to ensure the applicability of the presented concepts and show the benefits arising from this applicability.

Key words: Good Manufacturing Practices, regulatory authorities, quality, security and effectiveness.

Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado.

API – Active Pharmaceutical Ingredient/ Ingrediente Farmacêutico Activo.

BPF – Boas Práticas de Fabrico.

CDER – Center for Drug Evaluation and Research/ Centro para a Avaliação e Pesquisa de Medicamentos.

CE – Comissão Europeia.

CE/ EEE – Comunidade Europeia e Espaço Económico Europeu.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use/ Comité para Medicamentos de Uso Humano.

ECDC – European Center for Disease Prevention and Control/ Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doença.

EEE – Espaço Económico Europeu.

EMA – European Medicines Agency/ Agência Europeia do Medicamento.

EMCDDA – European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction/ Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência.

EUA – Estados Unidos da América.

FDA – Food and Drug Administration/ Administração de Alimentos e Medicamentos.

HVAC – Heating, Ventilation and Air Conditioning/ Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado.

IAEA – International Atomic Energy Agency/ Agência Internacional de Energia Atómica.

ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use/ Conferência Internacional sobre Harmonização de Registos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano.

IGPA – International Generic Pharmaceutical Alliance/ Aliança Internacional Farmacêutica de Genéricos.

ISO – International Organization for Standardization/ Organização Internacional para Padronização.

MHLW – Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare/ Ministério Japonês de Saúde, Trabalho e Bem-Estar.

MIA – Manufacturing and Importation Authorizations/ Autorizações de Fabrico e Importação.

PIC/ S – Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme/ Programa de Cooperação e Inspeção Farmacêutica.

PTE – Positron Emission Tomography/ Tomografia por Emissão de Positrão.

UE – União Europeia.

UFC – Unidades Formadoras de Colónias.

WHO – World Health Organization/ Organização Mundial de Saúde.

WSMI – World Self-Medication Industry/ Indústria de Auto-Medicação.

ÍNDICE

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
<i>Abstract</i>	v
Abreviaturas	vi

INTRODUÇÃO.....	1
1. ORGANIZAÇÕES E AUTORIDADES INTERNACIONAIS E NACIONAIS	3
1.1. <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> ou Conferência Internacional sobre Harmonização de Registos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH)	3
1.2. <i>Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme</i> ou Programa de Cooperação e Inspeção Farmacêutica (PIC/ S).....	3
1.3. <i>World Health Organization</i> ou Organização Mundial de Saúde (WHO).....	4
1.4. <i>European Medicines Agency</i> ou Agência Europeia do Medicamento (EMA).....	5
1.5. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> ou Agência Americana, Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA)	7
2. BOAS PRÁTICAS DE FABRICO – ESTADO GERAL/ ACTUAL	9
2.1. Sistema de Qualidade Farmacêutico	9
2.2. Pessoal.....	14
2.3. Instalações e Equipamentos.....	15
2.4. Documentação	16
2.5. Produção	16
2.6. Controlo de Qualidade.....	18
2.7. Contrato de Fabrico e Análise/ Actividades de Subcontratação	19
2.8. Reclamações e Retiradas de Produtos do Mercado	20

2.9.	Auto-Inspeção.....	21
2.10.	Requisitos Básicos para Substâncias Activas Utilizadas como Matérias-Primas	21
2.11.	Fabrico de Medicamentos	23
2.11.1.	Fabrico de Medicamentos Sólidos, e Semi-Sólidos	23
2.11.2.	Fabrico de Medicamentos Estéreis	24
2.11.3.	Fabrico de Substâncias Activas Biológicas e Medicamentos Biológicos.....	29
2.11.4.	Fabrico de Radiofármacos	31
2.11.5.	Fabrico de Aerossóis Doseadores Pressurizados para Inalação	32
2.11.6.	Fabrico de Gases Medicinais	34
2.11.7.	Fabrico de Medicamentos Experimentais.....	34
2.11.8.	Fabrico de Produtos Medicinais Derivados do Sangue Humano ou Plasma	36
2.11.9.	Fabrico de Medicamentos à Base de Plantas	37
2.11.10.	Utilização de Radiação Ionizante no Fabrico de Medicamentos	38
2.12.	Amostragem de Matérias-Primas e Material de Embalagem	39
2.13.	Sistemas Informatizados	41
2.14.	Qualificação e Validação	43
2.15.	Certificação por uma Pessoa Qualificada e Libertação de Lotes.....	43
2.16.	Libertação Paramétrica	45
2.17.	Amostras de Referência e de Retenção	46
2.18.	Gestão de Risco da Qualidade.....	47
CONCLUSÃO		50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		51

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Actividades técnicas, para produtos novos e os existentes, ao longo dos seus ciclos de vida.	9
Tabela 2 - Critérios recomendados para avaliar o estado de controlo da linha asséptica. ...	28
Tabela 3 - Aplicação das Boas Práticas de Fabrico adoptadas para cada passo do processo de produção dos diferentes tipos de radiofármacos.	31

INTRODUÇÃO

Esta dissertação centra-se nas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos para Uso Humano, BPF, em mostrar e disponibilizar o Estado Geral/ Actual das mesmas, a importância da sua constante actualização, harmonização regulatória, adopção e controlo/ inspecção, para se conseguir alcançar, através do mais alargado consenso, uma evolução contínua da garantia de qualidade, segurança e eficácia na obtenção do produto final que chega ao consumidor, bem como, na busca de uma crescente evolução da qualidade de saúde de cada individuo e, por conseguinte, na qualidade de vida da sociedade em geral.

Com o passar dos anos e como consequência da evolução das ciências e das comunicações, devido a um crescente envolvimento por parte das diferentes organizações, instituições e autoridades reguladoras internacionais e nacionais, tem-se vindo a atingir um maior consenso, harmonização, implementação e controlo das directrizes de BPF, num número cada vez maior de nações, por meio da aplicação de novos planos, técnicas e métodos, que permitem uma crescente e contínua evolução na qualidade, eficácia e segurança, no fabrico de produtos farmacêuticos, através de uma troca de conhecimentos e produtos que permitam assim atingir, os objectivos decorrentes destas acções. Ou seja, esta Dissertação de Mestrado, também tem como objectivo mostrar, como os diferentes intervenientes cooperam entre si, neste âmbito.

As BPF correspondem a uma compilação de várias linhas guia/ documentos orientadores/ directrizes, emitidas e elaboradas por organizações e instituições internacionais, com a colaboração da Indústria Farmacêutica e das diversas autoridades reguladoras nacionais, de diferentes regiões e países, com vista a serem garantidos exigentes padrões de qualidade, eficácia e segurança, em todo o processo que envolve, o fabrico de produtos de saúde. Estas exigências são do interesse de todos e visam obter uma melhor qualidade de saúde e de vida, para toda a sociedade. Isto consegue-se, através de uma cooperação estreita, entre as várias entidades nacionais e internacionais, alcançando-se deste modo, uma harmonização regulatória das BPF de medicamentos para uso humano, assim como um controlo mais rigoroso do cumprimento destas, pelas autoridades competentes. Desde meados, do início da última metade do século XX, que todos os intervenientes da saúde e da Indústria Farmacêutica se têm esforçado, na criação, consciencialização e aplicabilidade de normas orientadoras de BPF.

Esta Dissertação de Mestrado está em linha com, a mais recente compilação de directrizes de BPF de Medicamentos para Uso Humano, disponibilizadas pela Comissão Europeia, CE, intitulada de Eudralex V27, de Fevereiro de 2013 e com as respectivas actualizações realizadas até à data de finalização desta mesma dissertação. Como material

de apoio essencial a esta dissertação, disponibiliza-se uma compilação de vários documentos em suporte digital, designado de Suplemento: Material de Apoio. Apesar da linha seguida, na elaboração desta Dissertação de Mestrado ter sido as directrizes da CE, também se faz alusão, sempre que se achou pertinente, às directrizes para as BPF de medicamentos para uso humano, disponibilizadas por autoridades reguladoras, organizações e instituições nacionais e internacionais, como a *U.S. Food and Drug Administration* ou Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), a *World Health Organization* ou Organização Mundial de Saúde (WHO), o *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* ou Conferência Internacional sobre Harmonização de Registos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), e o *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme* ou Programa de Cooperação e Inspeção Farmacêutica (PIC/ S). É de salientar que, para a elaboração das referências bibliográficas foi utilizado, a versão APA 5ª edição e não foi utilizado o novo acordo ortográfico, na redacção desta dissertação.

A escolha do tema deve-se ao fascínio pela Indústria Farmacêutica, bem como ao fascínio e gosto profissional por todo o processo inerente ao fabrico de medicamentos para uso humano. Além disso tudo o que envolve BPF de Medicamentos para Uso Humano, a sua aplicação, bem como a busca constante dos melhores métodos e planos a serem aplicados no fabrico destes produtos, é de extrema importância para que se atinja assim, produtos com a qualidade, eficácia e segurança pretendidas, que possibilitem alcançar uma melhor qualidade da saúde, bem como uma maior e melhor qualidade de vida, para cada indivíduo. Este trabalho pretende assim mostrar e disponibilizar, as BPF de medicamentos para uso humano, que se encontram em vigor.

Inicialmente mostra-se uma perspectiva das organizações e autoridades internacionais e nacionais, como intervenientes na elaboração, aplicação e controlo das BPF e posteriormente faz-se referência ao Estado Geral/ Actual das mesmas, expondo-as.

1. ORGANIZAÇÕES E AUTORIDADES INTERNACIONAIS E NACIONAIS

1.1. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* ou Conferência Internacional sobre Harmonização de Registos Técnicos para o Registo de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH)

O ICH é uma organização internacional criada em 1990, com o objectivo de fazer recomendações e implementação de normas da *International Organization for Standardization* ou Organização Internacional para Padronização (ISO), no sentido de alcançar uma maior harmonização na interpretação e aplicação das directrizes e requisitos técnicos para registo de produtos farmacêuticos, reduzindo ou eliminando duplicação de testes realizados durante a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para uso humano (ICH, 2013).

Esta organização é a única iniciativa, que reúne as autoridades reguladoras de medicamentos e a Indústria Farmacêutica da Europa, Japão e Estados Unidos da América (ICH, 2013).

A harmonização é alcançada, através do desenvolvimento de directrizes ICH em conjunto, destas três regiões. As directrizes são desenvolvidas num processo de consenso científico, com especialistas de regulação e da Indústria, trabalhando lado a lado. A harmonização regulatória oferece muitos benefícios directos, para as autoridades reguladoras e para Indústria Farmacêutica, com impacto benéfico para a protecção da Saúde Pública. Estes benefícios incluem a manutenção de obrigações, sobre a garantia de qualidade, segurança e eficácia regulamentar e por conseguinte, protecção da Saúde Pública (ICH, 2013), (EMA, 1995 - 2013).

1.2. *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme* ou Programa de Cooperação e Inspeção Farmacêutica (PIC/ S)

O PIC/ S foi criado em 1995 com base na convenção relativa à inspecção farmacêutica (PIC – *Pharmaceutical Inspection Convention*), fundada pela Associação Europeia de Livre Comércio, em 1970. Estas duas organizações internacionais são instrumentos usados por países e autoridades de inspecção farmacêutica que providenciam, em conjunto, uma actividade e uma cooperação construtiva, no campo das BPF. O seu objectivo é o desenvolvimento, implementação e manutenção da harmonização das BPF padrão e de sistemas de qualidade de inspectores, no campo dos medicamentos, bem

como, facilitar a cooperação e os contactos entre as autoridades competentes, as organizações regionais e internacionais, aumentando desta forma, a confiança mútua. Todas as decisões são tomadas, por unanimidade. Actualmente é constituído, por 43 Autoridades Participantes, sendo a maioria da Europa (ver Tabela A em Anexo I do Suplemento) (PIC/ S, 2012). É também um reconhecido interveniente, sob plano internacional, em matéria de elaboração de recomendações, para as BPF e de ser uma referência de formação, para os inspectores (PIC/ S, 2013), (PIC/ S, 2012), (EMA, 1995 - 2013).

1.3. *World Health Organization* ou Organização Mundial de Saúde (WHO)

Desde a criação da WHO que a qualidade dos produtos farmacêuticos tem sido uma preocupação. A definição de padrões globais é solicitada, no 2º artigo da Constituição da WHO, que cita como uma das funções da mesma, que deveria "desenvolver, estabelecer e promover normas internacionais com relação a alimentos, produtos biológicos, farmacêuticos e similares" (World Health Organization, 2007).

O fornecimento de medicamentos essenciais, de boa qualidade, foi identificado como um dos pré-requisitos, para a prestação de cuidados de saúde na Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde, em Alma-Ata, em 1978. Da mesma forma, a Conferência de Peritos sobre o Uso Racional de Medicamentos, realizada em Nairobi, em 1985, e a Estratégia da WHO de Medicamentos revista e adoptada pela Assembleia Mundial da Saúde em Maio de 1986, identificou o funcionamento eficaz de regulação de medicamentos nacionais e os sistemas de controlo, como o único meio, para garantir a segurança e qualidade dos medicamentos. No entanto, a Assembleia Mundial de Saúde continua a expressar grande preocupação com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, em especial os produtos ou substâncias farmacêuticas activas importadas ou produzidas, em países em desenvolvimento. Nos últimos anos, os produtos falsificados infiltraram-se, em certos mercados, em proporções inquietantes. Desde a fundação da WHO, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou várias resoluções, solicitando a Organização, a desenvolver padrões internacionais, recomendações e instrumentos para garantir a qualidade dos medicamentos, produzidos e comercializados nacionalmente ou internacionalmente (World Health Organization, 2007).

O primeiro texto publicado pela WHO sobre BPF, foi desenvolvido durante o período de 1967 a 1969, a pedido dos Estados-Membros da WHO, (resolução WHA20.34), e foi revisto em 1975. Durante 1989-1990, várias autoridades regionais e nacionais, reguladoras de medicamentos, emitiram ou reviram, as directrizes das BPF. As directrizes

de BPF foram aprovadas pela Comissão de Peritos da WHO, em especificações para preparações farmacêuticas, no final de 1990 e, posteriormente, publicadas pela WHO. Entretanto, seguiram-se várias revisões e actualizações das directrizes de BPF até a data (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

As suas disposições são totalmente consonantes, com outros textos reconhecidos internacionalmente em BPF. As directrizes de BPF publicadas pela WHO devem ser consideradas, como sendo de natureza consultiva e podem precisar de adaptação, para atender a condições específicas de cada país (World Health Organization, 2013).

1.4. *European Medicines Agency* ou Agência Europeia do Medicamento (EMA)

Esta organização é uma agência descentralizada da União Europeia, UE, localizada em Londres. A EMA é responsável pela avaliação científica dos medicamentos desenvolvidos por empresas farmacêuticas para uso na UE. Entre as extensas funções que lhe são atribuídas, é de salientar a elaboração de directrizes, estabelecimento de padrões e contribuição para as actividades de cooperação internacional, com as autoridades fora da UE. Todas as decisões aqui tomadas são válidas em todos os Estados-Membros da UE, bem como no Espaço Económico Europeu, EEE, que inclui a Islândia, Liechtenstein e Noruega. Por lei, uma empresa só pode começar a comercializar um medicamento, uma vez que recebeu uma autorização de comercialização (EMA, 1995 - 2013).

A Agência é o centro de uma rede europeia de medicamentos, que engloba, mais de 34 autoridades reguladoras nacionais, a Comissão Europeia, CE, o Parlamento Europeu e outras agências, descentralizadas da EU, como o *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* ou Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA) e o *European Centre for Disease Prevention and Control* ou Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC). Para mais informações, o leitor poderá consultar o Anexo II do Suplemento que contém Tabela B com as autoridades nacionais que regulam os medicamentos de uso humano da CE/ EEE (EMA, 1995 - 2013). A Agência trabalha para fortalecer laços estreitos com organizações parceiras ao redor do mundo, incluindo a WHO, PIC/S, ICH e com autoridades reguladoras, dos países não europeus. No Anexo III do Suplemento encontra-se a Tabela C com as autoridades reguladoras de países não europeus, com o qual a EMA tem acordos (EMA, 1995 - 2013). Estas actividades têm como objectivo, promover o intercâmbio atempado de especialização e desenvolvimento das melhores práticas, no domínio regulamentar (EMA, 1995 - 2013).

A UE, incluindo a Comissão Europeia e a EMA, tem acordos de confidencialidade, com os Estados Unidos da América, EUA, mais propriamente com a FDA, desde Setembro

de 2003. Os acordos permitem a troca de informações confidenciais, entre a UE e a FDA como parte dos seus processos regulatórios e científicos. Isso inclui, informações sobre projectos de avanço da legislação e documentos de orientação de regulação, bem como a informação pública, relacionados com a garantia, qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano. As duas agências têm desenvolvido procedimentos comuns, para a boa prática de fabrico, boas práticas clínicas de inspecções e nos pedidos de designação de medicamentos órfãos. Desde 2009, a FDA tem sido, um destacado representante permanente no escritório da EMA, em Londres e desde o início de 2010, por outro lado, a EMA tem sido um destacado representante nos escritórios da FDA (EMA, 1995 - 2013), (FDA , 2013).

Relativamente à legislação, em Outubro de 2001, a Comissão Europeia publicou as suas propostas para alteração do corpo de legislação sobre o regime regulatório de medicamentos na UE (Regulamento 2309/ 93 e as Directivas 2001/ 82/ CE e 2001/ 83/ CE). O Regulamento 2309/ 93 estabeleceu um procedimento centralizado de autorização, para medicamentos de uso humano e veterinário e estabeleceu a EMA. A Agência começou a operar, a 26 de Janeiro de 1995. A Directiva 2001/ 83/ CE estabelece os códigos comunitários de medicamentos para uso humano. Esta directiva prevê disposições que regulam a autorização de comercialização, fabrico e distribuição de tais produtos. Após negociações detalhadas, o Conselho da UE e do Parlamento Europeu decidiu no início de 2004 sobre as alterações aos instrumentos legislativos. A alteração da legislação adoptada, pelo Conselho e pelo Parlamento Europeu a 31 de Março 2004 substituiu, o Regulamento (CEE) nº 2309/ 93, pelo Regulamento (CE) nº 726/ 2004. Do mesmo modo, a Directiva 2004/ 27/ CE, altera a Directiva 2001/ 83/ CE, relativa aos medicamentos humanos. O seguinte regulamento, foi aprovado a 14 de Junho de 2007 e complementa o Regulamento (CE) nº 726/ 2004, fornecendo um regime de penalidades da UE, em matéria de não cumprimento de vários aspectos do Regulamento (CE) nº 658/ 2007 (EMA, 1995-2013). Estas directivas encontram-se disponíveis na página *web* da CE para a Saúde Pública (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/>).

A Indústria Farmacêutica da UE mantém elevados padrões de Gestão da Qualidade, no desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos. Um sistema de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) assegura que todos os medicamentos são, avaliados por uma autoridade competente e garante a conformidade com os requisitos contemporâneos de segurança, qualidade e eficácia. Também assegura, que todos os produtos autorizados no mercado Europeu são, fabricados/ importados apenas por fabricantes autorizados, cujas actividades são regularmente inspeccionadas, pelas autoridades competentes, usando os princípios da Gestão de Risco da Qualidade.

Autorizações de fabrico são requeridas por todos os fabricantes farmacêuticos na EU, quer os produtos sejam vendidos dentro ou fora da mesma. Os princípios das BPF e as directrizes pormenorizadas são aplicáveis a todas as operações que requerem as autorizações referidas, no Art.º 40 da Directiva 2001/ 83/ EC e no Art.º 13 da Directiva 2001/ 20/ EC, conforme alterada. Também são importantes, para processos de fabrico de produtos farmacêuticos em hospitais. Todos os Estados-Membros e Indústria concordaram que os requisitos de BPF aplicáveis ao fabrico de medicamentos de uso veterinário são, os mesmos aplicáveis ao fabrico de medicamentos para uso humano (European Commission, 2010).

1.5. U.S. Food and Drug Administration ou Agência Americana, Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA)

A FDA é uma agência dentro do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, mais propriamente, do U.S. *Department of Health and Human Services* (FDA , 2013).

Embora as origens da FDA remontem, à nomeação do químico *Lewis Caleb Beck*, para a Divisão de Agricultura na Oficina de Patentes em 1848, a sua origem como agência federal de protecção do consumidor começou com a aprovação da *Pure Food and Drug Act* de 1906. Esta lei foi o culminar de, aproximadamente, 100 projectos de lei durante 25 anos, que proporcionaram impedir os graves e prolongados abusos, no mercado de produtos, para o consumidor (FDA, 2010).

O organismo é responsável por proteger a Saúde Pública, mediante a regulação dos medicamentos de uso humano, e mediante o incentivo de inovações dos produtos. Fornece ao público, a informação necessária, exacta e com base científica, que permita utilizar medicamentos, que visam melhorar a sua saúde. No âmbito dos medicamentos, as responsabilidades da FDA são a protecção da Saúde Pública, assegurando a segurança, eficácia e qualidade de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e dispositivos médicos. As responsabilidades estendem-se aos 50 estados dos EUA, ao Distrito da Columbia, Porto Rico, Guama, Ilhas Virgens, Samoa Americana e outros territórios e propriedades dos EUA (FDA, 2013).

Dentro da FDA, a promoção da Saúde Pública através da regulação do fabrico de medicamentos e através do estabelecimento de normas para a qualidade dos medicamentos, fica a cargo do *Center for Drug Evaluation and Research* ou Centro para Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER). Este centro está envolvido na avaliação de novos medicamentos antes destes serem comercializados. Para além disto, este centro está em negociações internacionais, com o Japão e a UE para harmonizar padrões, com vista a

obtenção de qualidade dos medicamentos e obtenção de dados necessários para aprovar um novo medicamento (FDA, 2013), (FDA, 2011).

Em 2002, a FDA principiou uma iniciativa importante, para melhorar a regulação da Indústria Farmacêutica e da qualidade do produto, trazendo para o século XXI, um foco sobre esta responsabilidade. A iniciativa centrou-se no programa de BPF actuais da FDA (cGMP) e abrange medicamentos humanos, incluindo medicamentos biológicos humanos, tais como, vacinas. Esta iniciativa destina-se, a melhorar a promoção e protecção da Saúde Pública, concentrando-se em três grandes metas, que aumentam os programas da FDA, relativos à garantia de produtos farmacêuticas de qualidade, em toda a sua extensão (FDA, 2011).

O primeiro objectivo é concentrar os requisitos de BPF da agência mais direccionados para os potenciais riscos para a Saúde Pública, proporcionando atenção e recursos adicionais, sobre os aspectos da produção, que representam um risco potencial. O segundo objectivo é ajudar a garantir que o estabelecimento e aplicação de normas de qualidade dos produtos farmacêuticos não impedem a inovação e a introdução de novas tecnologias de produção, na Indústria Farmacêutica. O terceiro objectivo é melhorar a coerência e previsibilidade da abordagem da FDA, para garantir a qualidade da produção e segurança (FDA, 2011).

A Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FDCA) é uma lei federal promulgada, pelo Congresso. Esta e outras leis federais estabelecem a estrutura legal, dentro da qual funciona a FDA. A FDCA pode inserir-se no Código dos Estados Unidos, que contém todas as leis gerais dos EUA, começando em 21 U.S.C. 301. A FDA desenvolve regulamentos, com base nas leis estabelecidas na FDCA e segundo as quais funciona. Para emitir os seus regulamentos, a FDA, segue os procedimentos exigidos, pela Lei de Procedimentos Administrativos (outra lei federal). Isto normalmente implica, um processo conhecido como, “elaboração de normas de notificações e comentários”, que permite a participação pública, sobre uma regulação proposta, antes que a FDA promulgue uma regulação final. Os regulamentos da FDA também são leis federais, mas não são parte da FDCA. Os regulamentos da FDA encontram-se, no *Title 21 of the Code of Federal Regulations* (CFR). Este organismo segue os procedimentos exigidos pelos seus regulamentos de “Práticas de Boa Orientação”, para promulgar a sua orientação. A orientação da FDA descreve o pensamento actual da agência sobre um assunto regulamentar (FDA, 2010), (FDA, 2013).

2. BOAS PRÁTICAS DE FABRICO – ESTADO GERAL/ ACTUAL

2.1. Sistema de Qualidade Farmacêutico

A nível do Sistema de Qualidade Farmacêutico, o ICH elaborou um documento orientador designado de ICH Q10. Assim este capítulo foi realizado de forma a estar alinhado com os conceitos e terminologia desta directriz. O documento foi aprovado pelo Comité Directivo da ICH na Etapa 4 do processo ICH, a 4 de Junho de 2008. Na Etapa 4 do processo, a versão final foi recomendada para aprovação dos órgãos reguladores da UE, EUA e Japão. A directriz foi adoptada pela EU, em Julho de 2008, publicada pelos EUA, em Registo Federal, a 8 de Abril de 2009 e adoptada pelo *Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare* ou Ministério Japonês de Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW), a 19 de Fevereiro de 2010. Esta directriz descreve, um modelo compreensivo para um sistema de qualidade de eficácia dos medicamentos, baseada nos conceitos de qualidade ISO. É um modelo para um sistema de qualidade dos medicamentos que possa ser implementado ao longo de todas as etapas do ciclo de vida do produto. A implementação desta directriz vem facilitar a inovação, a melhoria contínua e o reforço da ligação entre o desenvolvimento farmacêutico e as actividades de fabrico. A directriz aplica-se aos sistemas de apoio ao desenvolvimento e fabrico de substâncias da Indústria Farmacêutica, *Active Pharmaceutical Ingredient* ou Ingrediente Farmacêutico Activo (API) e medicamentos, incluindo biotecnologia e produtos biológicos, ao longo do ciclo de vida do produto. Na Tabela 1, encontram-se as actividades técnicas ao longo do ciclo de vida, para produtos novos e os que já existem, de acordo com a directriz (ICH Expert Working Group, 2008), (ICH, 2008), (European Commission, 2013), (PIC/ S, 2013), (WHO, 2007), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

Tabela 1 - Actividades técnicas, para produtos novos e os existentes, ao longo dos seus ciclos de vida.

Desenvolvimento Farmacêutico
Desenvolvimento da substância farmacêutica
Desenvolvimento da formulação
Fabrico de produtos de investigação
Desenvolvimento de sistemas de distribuição (quando relevante)
Desenvolvimento de processos de fabrico e de escalabilidade
Desenvolvimento de métodos analíticos
Transferência de Tecnologia
Transferência de novos produtos durante o desenvolvimento através do fabrico
Transferência dentro e entre os locais de fabrico e testes para produtos comercializados
Fabrico Comercial
Aquisição e controlo dos materiais
Fornecimento de instalações, utilitários e equipamentos

Produção (incluindo embalagem e rotulagem)
Controlo de qualidade e garantia
Libertação
Armazenamento
Distribuição (excluindo actividades grossistas)
Descontinuação do Produto
Retenção da documentação
Retenção da amostra
Avaliação contínua do produto e relatórios

A Garantia de Qualidade é um conceito amplo que cobre todas as matérias que individualmente ou colectivamente influenciam a qualidade de um produto. É o somatório de todas as medidas que garantem a qualidade exigida para medicamentos, tendo em conta o fim a que se destinam. Assim, a Garantia de Qualidade incorpora as BPF. De modo, a alcançar com segurança o objectivo da qualidade, deve existir um Sistema de Garantia da Qualidade concebido de forma abrangente e implementado correctamente e que incorpore a gestão das BPF, do Controlo da Qualidade e do Risco de Qualidade. Deverá, no entanto, ser inteiramente documentado e a sua eficácia monitorizada (European Comissão, 2013), (PIC/ S, 2013).

Os produtos farmacêuticos licenciados (AIM) devem ser, fabricados apenas por fabricantes licenciados (titulares de AIM), cujas actividades são regularmente inspeccionadas, pelas autoridades nacionais competentes. O titular de AIM deve fabricar os medicamentos de forma, a garantir que são adequados ao fim a que se destinam e que se encontram em conformidade com os requisitos de AIM ou da Autorização de Ensaio Clínicos e não constituam um risco para os doentes, ou seja, que tenham a segurança, qualidade e eficácia adequadas. A realização deste objectivo da qualidade é, da responsabilidade da Direcção de cada empresa detentora de AIM e requer a participação e o compromisso do pessoal de diversos departamentos, a todos os níveis da empresa, dos seus fornecedores e dos seus distribuidores. Todos os departamentos intervenientes no Sistema de Garantia da Qualidade devem, dispor de pessoal competente e de instalações, equipamento e recursos adequados e suficientes. O titular de AIM e a Pessoa(s) Qualificada(s) têm, responsabilidades legais adicionais, que serão descritas nas próximas secções nesta dissertação. Um apropriado Sistema de Qualidade Farmacêutico para o fabrico de medicamentos deve assegurar que: a realização do produto é alcançada devido, à concepção, planeamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema, que permite a entrega consistente de produtos com atributos de qualidade adequados; o conhecimento do produto e processo é gerenciado em todas as etapas do ciclo de vida; os medicamentos são concebidos e desenvolvidos tendo em conta os requisitos das BPF; as operações de produção e controlo estão claramente especificadas e são adoptadas BPF; as responsabilidades da administração estão claramente especificadas;

que são tomadas disposições para o fabrico, fornecimento e utilização correcta das matérias-primas e material de embalagem; são tomadas disposições para a selecção e monitorização de fornecedores e para a verificação, de que cada entrega é realizada de acordo com a cadeia de fornecedores aprovados; os processos estão em vigor para assegurar a gestão de actividades externas; que um estado de controlo é estabelecido e mantido, pelo desenvolvimento e utilização de sistemas eficazes de monitorização e controlo, para um desempenho de qualidade do processo e do produto; os resultados de monitorização do produto e processos são tidos em conta na libertação dos lotes, na investigação de desvios e, com vista a tomar medidas preventivas para evitar possíveis desvios que ocorram no futuro; todos os controlos necessários relativamente a produtos intermediários e que outros controlos de processos e validações de outros produtos são realizados; a melhoria contínua é facilitada através da implementação de melhorias de qualidade apropriadas para o nível actual de conhecimento do processo e do produto; estão em vigor as disposições, para a avaliação prospectiva de mudanças planeadas e da sua aprovação antes da sua implementação, tendo em conta a notificação e aprovação regulamentar, onde é requerido; após a implementação de nenhuma mudança, a avaliação é efectuada para confirmar se os objectivos de qualidade foram alcançados e se não houve nenhum impacto prejudicial, não intencional, sobre a qualidade do produto; que é realizado uma análise à fonte do problema durante uma investigação de desvios, defeitos de produtos suspeitos, entre outros problemas, podendo ser determinado usando os princípios de Gestão de Risco da Qualidade. Nestes casos, devem ser identificadas apropriadas acções correctivas e/ ou acções preventivas, dando assim resposta às investigações. A eficácia de tais acções deve ser monitorizada e avaliada em conformidade com os princípios de Gestão de Risco da Qualidade; os medicamentos não são vendidos ou fornecidos antes de uma Pessoa Qualificada certificar que cada lote de produção foi produzido e controlado em conformidade com os requisitos de AIM e quaisquer outros regulamentos relevantes para a produção, controlo e libertação dos medicamentos; existem disposições satisfatórias para garantir que, tanto quanto possível, os medicamentos são armazenados, distribuídos e subsequentemente manuseados de modo a que a qualidade seja mantida durante todo o período de armazenamento; existem procedimentos de auto-inspecção e/ ou de auditoria da qualidade que regularmente avaliam a eficácia e aplicabilidade do Sistema de Garantia da Qualidade (European Commission, 2013), (PIC/ S, 2013).

A Direcção da empresa titular de AIM tem responsabilidade em garantir um Sistema de Qualidade Farmacêutico eficaz, que se encontre em vigor com recursos adequados, onde os papéis, responsabilidades e autoridade são definidos, comunicados e implementados, em toda a organização. É essencial que haja por parte desta mesma

Direcção, uma liderança e participação activa, no Sistema de Qualidade Farmacêutico. Essa liderança deve garantir o apoio e empenho do pessoal a todos os níveis e locais dentro da organização para o Sistema de Qualidade Farmacêutico. A Direcção deve também estar envolvida na revisão periódica da gestão da operação do Sistema de Qualidade Farmacêutico, com o objectivo de identificar oportunidades de melhoria contínua de produtos, processos e do próprio Sistema. O Sistema de Qualidade Farmacêutico deve ser definido e documentado. Um Manual da Qualidade ou documento equivalente deve ser estabelecido e deve conter uma descrição do sistema de Gestão da Qualidade, incluindo as responsabilidades de gestão (European Commission, 2013), (PIC/ S, 2013).

As BPF são parte da Gestão da Qualidade e que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com apropriados padrões de qualidade, com vista a uma utilização prevista e exigida pela AIM, pela Autorização de Ensaio Clínicos ou especificações do produto. São destinadas principalmente a diminuir riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica e aplicam-se às etapas do ciclo de vida para o fabrico de medicamentos experimentais, à transferência de tecnologia, à produção comercial até à descontinuação do produto. Contudo, o Sistema de Qualidade Farmacêutico pode estender-se às etapas do ciclo de vida do desenvolvimento farmacêutico, de acordo com o descrito na directriz Q10 do ICH, que embora opcional, deve facilitar a inovação e melhoria contínua e reforçar a ligação entre o desenvolvimento farmacêutico e as actividades de fabrico.

Os requisitos básicos das BPF são: todos os processos de fabrico devem ser claramente definidos, sistematicamente revistos à luz da experiência e que se revelem capazes de produzir consistentemente medicamentos de qualidade exigida e em conformidade com as respectivas especificações; validação das etapas críticas dos processos de fabrico assim como mudanças significativas dos mesmos; todas instalações necessárias às BPF, incluindo, pessoal apropriadamente qualificado e habilitado; instalações e espaço adequados; equipamentos e serviços adequados; materiais, embalagens e rótulos correctos; procedimentos e instruções aprovados de acordo com o Sistema de Qualidade Farmacêutico; armazenamento e transporte adequado; instruções e procedimentos redigidos de forma informativos numa linguagem clara e inequívoca, especificamente aplicável aos recursos fornecidos; procedimentos realizados correctamente por operadores habilitados a tal; os registos são realizados manualmente e/ ou através de instrumentos de gravação durante o fabrico, o que demonstra que todos os passos necessários exigidos pelos procedimentos e instruções foram de facto tomados e que a quantidade e qualidade do produto foi como esperado; qualquer desvio significativo é integralmente registado, investigado com o objectivo de determinar a raiz do problema e

procede-se à implementação de acções correctivas e preventivas adequadas; manter, de forma compreensível e acessível, registos de fabrico, inclusive da distribuição, que permitam reconstituir o historial completo de um determinado lote; a distribuição dos produtos deve minimizar qualquer risco qualidade dos mesmos e tem em conta as BPF; esteja disponível um sistema que permita retirar qualquer lote de produto vendido ou fornecido; as reclamações sobre produtos devem ser examinados, assim como as causas de defeitos de qualidade. Tomar medidas adequadas em relação aos produtos defeituosos e prevenir a recorrência (European Comission, 2013), (PIC/ S, 2013).

Revisões periódicas regulares de todos os medicamentos, incluindo produtos exportados, devem ser realizadas com o objectivo de verificar a consistência dos processos existentes e adequação das especificações actuais para matérias-primas e produtos acabados, de forma a identificar todas as tendências e melhorias dos produtos e processos. Tais revisões devem ser normalmente realizadas e documentadas anualmente, tendo em conta as anteriores revisões e incluindo pelo menos: uma revisão das matérias-primas e materiais de embalagens usados no produto, essencialmente aqueles provenientes de novas origens e em particular a revisão do rastreamento da cadeia de fornecedores de substâncias activas; uma revisão dos resultados dos controlos dos processos críticos e dos produtos acabados; uma revisão de todos os desvios significativos ou não conformidades, bem como as suas respectivas investigações e eficácia dos resultantes das medidas correctivas e preventivas tomadas; uma revisão de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos; uma revisão das variações à AIM submetidas, concedidas ou recusadas, incluindo aqueles relacionados, com dossiês de países terceiros (apenas em casos de exportação); uma revisão dos resultados do programa de monitorização da estabilidade e qualquer tendência adversa; uma revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhas relacionadas com a qualidade e as investigações realizadas no momento; uma revisão da adaptação de qualquer outro processo anterior do produto ou acções correctivas dos equipamentos; uma revisão dos compromissos pós-comercialização, para novas AIM e variações AIM; o estado de qualificação de equipamentos e serviços relevantes, como por exemplo, *Heating, Ventilation and Air Conditioning* ou Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado (HVAC) e, como por exemplo, água e gases comprimidos. O fabricante ou titular de AIM deve avaliar os resultados da análise relativo ao Sistema de Qualidade Farmacêutico para saber se devem ser realizadas acções correctivas e preventivas ou qualquer revalidação. Deve haver procedimentos para a gestão e revisão contínua dessas acções e da eficácia desses procedimentos que são verificados durante a auto-inspecção. As revisões de qualidade podem ser agrupadas por tipo de produto, como formas farmacêuticas sólidas, formas de dosagem de líquidos, produtos estéreis, entre

outros, desde que justificada cientificamente. Sempre que o titular não é o fabricante, deve haver, em vigor, um acordo técnico entre as várias partes que define as suas responsabilidades na elaboração da revisão da qualidade de um produto (European Commission, 2013), (PIC/ S, 2013).

A Gestão de Risco da Qualidade é um processo sistemático para a avaliação, controlo, comunicação e revisão dos riscos, para a qualidade do medicamento. Este tema é abordado no último capítulo deste trabalho, denominado de “Gestão de Risco da Qualidade”.

2.2. Pessoal

Numa empresa deve haver pessoal motivado e consciente das suas responsabilidades durante a realização das tarefas que lhes são atribuídas. De acordo, com as BPF da CE/ EEE, a gerência de uma empresa deve determinar e fornecer recursos adequados, quer sejam eles humanos, financeiros, materiais, instalações e equipamentos, para implementar e manter o sistema de Gestão da Qualidade e melhorar continuamente, a sua eficácia. Uma boa coordenação e gestão dos recursos humanos são factores de extrema importância para o bom funcionamento de qualquer empresa. Para tal, a gerência da empresa tem deveres e responsabilidades no recrutamento de pessoal, bem como, na delegação de tarefas. Esta deve sensibilizar para a importância da responsabilidade, na realização das actividades de cada um. As empresas da Indústria Farmacêutica devem ter pessoal, em número suficiente, que disponha de habilitações suficientes, para desempenhar as tarefas, que são da sua responsabilidade, devendo receber formação inicial e contínua, incluindo instruções de higiene, estando ciente dos princípios de BPF, que lhes dizem respeito. As responsabilidades de cada um não devem ser de tal modo amplas que possam apresentar algum risco para a qualidade. O fabricante deve ter um organograma com a relação entre Chefes de Produção, Controlo de Qualidade, Chefe de Garantia da Qualidade ou Unidade de Qualidade e posição da Pessoa Qualificada claramente mostrada numa hierarquia de gestão da empresa. As pessoas em posições de responsabilidade devem ter deveres específicos registados em descrições de trabalho escrito e terem autoridade adequada para levar a cabo as suas responsabilidades. Os seus deveres podem ser delegados a substitutos designados com um nível de qualificação satisfatório (European Commission, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011), (PIC/ S, 2013), (FDA, 2009).

A gerência da empresa tem a responsabilidade final em garantir um sistema eficaz de Gestão da Qualidade, para atingir os objectivos de qualidade, onde os papéis,

responsabilidades e autoridades são definidos, comunicados e implementados, através da organização. Deve também estabelecer uma política de qualidade que descreve as intenções e direcções gerais da empresa e deve garantir a contínua adequação e eficácia do sistema de Gestão da Qualidade e conformidade das BPF, através da participação, na revisão da gestão (European Comissão, 2013), (PIC/ S, 2013). Relativamente às exigências detalhadas, segundo as BPF da UE, especialmente o Pessoal Essencial, Formação e Higiene do Pessoal e Consultores, consultar Anexo IV do Suplemento.

2.3. Instalações e Equipamentos

As instalações e equipamentos têm de corresponder e obedecer a todas as regras, de acordo com as operações a serem realizadas, com vista a minimizar riscos de erros e que permitam uma limpeza e manutenção eficazes, evitando assim, contaminação cruzada e acumulação de pó, sujidade e qualquer efeito adverso, sobre a qualidade do produto. No geral, as instalações devem estar localizadas em ambiente que tenha risco mínimo de causar contaminação dos materiais ou produtos. A manutenção das instalações deve, ser efectuada de forma cuidada de modo a que as operações de reparação e manutenção não apresentem qualquer perigo para a qualidade dos produtos. Sempre que necessário, as instalações devem ser limpas e desinfectadas de acordo com os procedimentos escritos pormenorizados (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011), (European Comissão), (PIC/ S, 2013) .

Elementos como, a iluminação, temperatura, humidade e ventilação, devem ser adequados, para que não haja interferência negativa nos medicamentos durante o fabrico, armazenamento ou funcionamento do equipamento. Na sua concepção deve ter-se em atenção a sua máxima protecção contra a penetração de insectos e outros animais. É importante que haja mecanismos de prevenção da entrada de pessoal não autorizado. Pessoas que não trabalham nas zonas de produção, armazenamento e controlo de qualidade não devem utilizar as mesmas (European Comissão), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

No Anexo V do Suplemento encontram-se os requisitos necessários para instalações e equipamento, segundo as BPF da CE/ EEE (European Comissão).

Actualmente na CE/ EEE já está em curso a preparação de uma versão revista, relativo às BPF sobre este tema. A revisão apenas ocorreu como parte da melhoria das orientações, na prevenção da contaminação cruzada, envolvendo também as orientações das BPF, para a produção e inclui a referência para uma nova orientação complementar de avaliação toxicológica. Para mais informações consultar Anexo V do Suplemento.

2.4. Documentação

Uma boa documentação constitui uma parte essencial da garantia de qualidade e é a chave para operar em conformidade com os requisitos das BPF (European Commission, 2010).

Os vários tipos de documentos e meios usados devem ser totalmente definidos no sistema de Gestão da Qualidade do fabricante. A documentação deve existir em variadas formas, incluindo papel, formato digital e em meios fotográficos. O principal objectivo do sistema de documentação é estabelecer, controlar, monitorar e gravar todas as actividades, que incluam directa ou indirectamente, todos os aspectos da qualidade dos medicamentos. O sistema de Gestão da Qualidade deve incluir detalhes de instrução suficientes para facilitar um entendimento comum dos requisitos, além de proporcionar registos suficientes dos vários processos e avaliações de todas as observações, de modo a que, as aplicações em curso possam ser mostradas. Existem dois tipos primários de documentações usados para gerir e gravar o cumprimento das BPF: instruções (direcções, requisitos) e registos/relatórios. Os controlos apropriados devem ser implementados para garantir a exactidão, integridade, disponibilidade e legibilidade dos documentos. Os documentos de instrução não devem conter erros e devem estar disponíveis por escrito, ou seja, registados (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

Uma boa documentação redigida com clareza, que impeça deste modo, erros resultantes da contaminação verbal e que permitam, traçar a história, de cada lote é parte integrante do Sistema de Garantia da Qualidade. Tanto especificações, como as fórmulas de fabrico, instruções, procedimentos e registos, não devem conter erros e devem estar disponíveis por escrito. A legibilidade dos mesmos é de extrema importância (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013).

Para mais informações consultar Anexo VI do Suplemento.

2.5. Produção

De forma a obter-se produtos com qualidade exigida e em conformidade com as autorizações de fabrico e de AIM, as operações de produção devem obedecer, a procedimentos claramente definidos, ou seja, devem cumprir os princípios das BPF (European Commission), (PIC/ S, 2013).

A produção deve ser realizada e supervisionada, por pessoas competentes. O manuseamento de materiais e produtos, tais como, a recepção, quarentena, amostragem,

armazenamento, rotulagem, dosagem, processamento, acondicionamento e distribuição, deve ser efectuado em conformidade com procedimentos ou instruções escritas e registados, sempre que necessário. De modo a garantir, que a remessa corresponde à encomenda, todo o material recebido deve ser verificado. Os recipientes devem ser rotulados com os dados correspondentes e limpos sempre que necessário. Deve ser investigada, registada e reportada, ao Departamento de Controlo da Qualidade, a deterioração das embalagens e qualquer outro problema, que possa afectar negativamente a qualidade do material. Os materiais recebidos e produtos acabados devem ser física ou administrativamente colocados em quarentena, logo após recepção ou processamento, até serem libertados para utilização ou distribuição. A recepção de produtos intermédios e a granel deve ser efectuada, como se se tratassem de matérias-primas. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados, de acordo com as condições adequadas estabelecidas pelo fabricante, de modo ordenado, a fim de permitir a separação dos lotes e a rotação de *stocks*. De forma a garantir a inexistência de discrepâncias, para além de limites aceitáveis, deve ser efectuada a verificação das produções e a reconciliação das quantidades. As operações sobre produtos diferentes não devem ser executadas simultânea ou consecutivamente na mesma divisão, excepto se, não houver risco de engano ou de contaminação cruzada. Os produtos e materiais devem ser protegidos de contaminações microbianas e outras contaminações, em todas as fases de processamento. Devem também ser tomadas precauções especiais ao trabalhar com materiais secos e produtos, a fim de impedir a produção e disseminação de poeiras, sendo válido, principalmente, no manuseamento de materiais altamente activos ou sensíveis. Durante todo o processamento, todos os materiais, recipientes volumosos, grandes peças de equipamento e, se for o caso, as divisões utilizadas devem ser rotulados ou identificados de outro modo, com uma indicação do produto ou material processado, o seu título (quando aplicável) e número do lote. Quando aplicável, esta indicação deve igualmente mencionar a fase de produção. Os rótulos aplicados nos recipientes, equipamento ou instalações, devem ser claros, inequívocos e no formato habitual da empresa. Além disto, é muitas vezes vantajoso adicionar à redacção dos rótulos, cores indicativas do estado (por exemplo: em quarentena, aceite, rejeitado, limpo, etc.). Devem efectuar-se verificações a fim de garantir que a rede de tubagem e outras peças de equipamento utilizadas no transporte dos produtos, de uma área para outra, estão correctamente ligadas. Devem evitar-se, tanto quanto possível, os desvios das instruções ou procedimentos. Se houver algum desvio, deve ser aprovado, por escrito, por uma pessoa competente, com o envolvimento do Departamento de Controlo da Qualidade, se for o caso. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado. Normalmente, a produção de produtos não medicinais deve ser evitada em

áreas, com equipamento destinado, à produção de medicamentos (European Commission), (PIC/ S, 2013). Para mais informações consultar Anexo VII do Suplemento, relativo às orientações de BPF da CE/ EEE, para a Produção.

Actualmente na CE/ EEE, já está em curso a preparação de uma versão revista, relativo às BPF sobre este tema. Foram realizadas alterações, no sentido de melhorar as orientações na prevenção da contaminação cruzada e as orientações de avaliação toxicológica. Foram introduzidas também alterações na qualificação dos fornecedores, com vista a reflectir a obrigação legal, de titulares de autorização de fabrico, para garantir que as substâncias activas, são produzidas em conformidade com as BPF. As alterações incluem também a rastreabilidade da cadeia de fornecimento. Foi inserida uma clarificação e harmonização de expectativas, em matéria de testes de matérias-primas. Outro facto inserido foram, as orientações sobre a notificação de restrições, no fornecimento. Para mais informações consultar Anexo VII do Suplemento (nova versão revista relativo às BPF sobre a Produção).

2.6. Controlo de Qualidade

O Controlo de Qualidade é a parte de BPF que incide sobre amostras, especificações e testes, bem como todos os procedimentos da organização, documentação e libertação, que asseguram que a realização dos ensaios necessários e relevantes são efectivamente realizados. Também garante que nem os materiais para uso, nem os produtos para venda ou fornecimento são libertados até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (European Commission, 2005), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

O Controlo de Qualidade, não se limita às operações laboratoriais, devendo estar envolvido, em todas as decisões respeitantes, à qualidade do produto. A independência do Controlo de Qualidade da Produção é considerada fundamental, para o funcionamento satisfatório do Controlo de Qualidade (European Commission, 2005), (PIC/ S, 2013).

Neste contexto, cada detentor de uma autorização de fabrico, deve possuir um Departamento de Controlo da Qualidade, independente dos outros departamentos e que se encontre sob a responsabilidade de uma pessoa, com as devidas qualificações e competências e que possua, um ou mais laboratórios à sua disposição. Para assegurar, que todas as operações de Controlo de Qualidade são executadas de forma eficaz e fiável, têm de estar disponíveis recursos adequados. Inerente às suas responsabilidades, este departamento tem deveres, tais como, estabelecer, validar e implementar, todos os procedimentos de Controlo de Qualidade, manter as amostras de referência dos materiais e

produtos, assegurar a rotulagem correcta dos recipientes dos materiais e produtos, assegurar a supervisão da estabilidade dos produtos, participar na investigação das reclamações relacionadas, com a qualidade dos produtos, entre outras. Todas estas operações devem, estar em conformidade, com procedimentos escritos e registadas, sempre que necessário. A avaliação dos produtos acabados deve abranger todos os factores relevantes, incluindo as condições de produção, os resultados dos ensaios durante o processo, uma análise da documentação de fabrico (incluindo a embalagem), a conformidade com as Especificações do Produto Acabado e o exame do pacote final acabado. O pessoal do Controlo de Qualidade deve, ter acesso às zonas de produção, com a finalidade de recolher amostras e fazer investigações conforme seja apropriado (European Commission, 2005), (PIC/ S, 2013). Para mais informações consultar Anexo VIII do Suplemento.

Actualmente na CE/ EEE já está em curso a preparação de uma versão revista, relativo às BPF. Neste documento houve a inclusão da transferência técnica de métodos de ensaio e resultados fora das especificações. Para ter acesso a esta versão revista, consultar Anexo VIII do Suplemento.

2.7. Contrato de Fabrico e Análise/ Actividades de Subcontratação

As directrizes que regulam o contrato de Fabrico e Análise descrevem, as responsabilidades das entidades fabricantes, relativamente às Autoridades Competentes dos Estados-Membros, no que toca à concessão de autorizações de fabrico e introdução no mercado. A introdução de orientações relativo às Actividades de Subcontratação tem como base, o Sistema de Qualidade Farmacêutico, do documento Q10 do ICH, tendo como finalidade fornecer orientação actualizada, sobre actividades de subcontratação reguladas por BPF, para além do âmbito actual das operações do contrato de fabrico e análise (European Commission, 2012).

A elaboração e análise de contratos devem ser definidas correctamente acordadas e controladas, de modo a evitar mal-entendidos, que possam resultar numa qualidade insatisfatória, de um produto ou trabalho. Tem de existir, entre a Entidade Contratante e a Entidade Contratada, um contrato escrito que estabeleça claramente, os deveres de cada uma das partes. O contrato deve indicar claramente a forma como a Pessoa Qualificada, que aprova cada lote do produto para venda, deve exercer as suas responsabilidades. No Anexo IX do Suplemento, encontram-se as alíneas que devem ser adoptadas, quer para a Entidade Contratante quer para a Entidade Contratada (European Commission, 2012), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

Um contrato escrito deve existir para cobrir as actividades de subcontratação, os produtos ou operações aos quais estão relacionadas e quaisquer convénios técnicos celebrados, em conexão com as mesmas. Todas as medidas para actividades de subcontratação, incluindo qualquer mudança proposta de medidas técnicas ou outras, devem ser de acordo com os regulamentos em vigor e com a AIM, para os produtos em causa, quando aplicável. Quando o titular de AIM e o fabricante não são os mesmos, medidas adequadas devem ser tomadas, tendo em conta os princípios das BPF (European Commission, 2012), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

Para mais informações consultar Anexo IX do Suplemento.

2.8. Reclamações e Retiradas de Produtos do Mercado

Deve ser realizada, uma análise cuidada e tomadas acções correctivas, de acordo com os procedimentos descritos, para todas as reclamações, escritas e orais, e informações relacionadas com produtos potencialmente defeituosos. De acordo com a Comissão Europeia, em conformidade com o Artigo 117 da Directiva 2001/ 83/ CE e com a WHO, os sistemas devem ser concebidos de modo a prever contingências e, caso seja necessário, retirar do mercado de forma pronta e eficaz, quaisquer produtos que se saiba ou suspeite serem defeituosos. Os procedimentos devem incluir disposições para avaliação pela Unidade de Controlo da Qualidade (European Commission, 2005), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011), (FDA, 2009). Para mais informações consultar Anexo X do Suplemento.

Actualmente na CE/ EEE, já está em curso a preparação de uma versão revista sobre este tema. As alterações efectuadas foram realizadas com o objectivo de: reflectir os princípios da Gestão de Risco da Qualidade a serem aplicados quando se investigam defeitos da qualidade/ reclamações e quando se tomam decisões em relação às retiradas de Produtos do Mercado ou outras acções de redução de riscos; enfatizar a necessidade da causa(s) de defeitos/ reclamações de qualidade a serem investigados e determinados, onde as acções preventivas apropriadas são colocadas em prática, para evitar a repetição do problema; esclarecer as expectativas e responsabilidades, em relação à comunicação de defeitos da qualidade, à Autoridade de Supervisão. Para ter acesso a esta versão revista, consultar Anexo X do Suplemento.

2.9. Auto-Inspecção

Os objectivos das auto-inspecções são avaliação e supervisão da conformidade do fabricante com as BPF, em todos os aspectos da produção e controlo de qualidade. O programa deve ser desenhado para detectar qualquer deficiência na aplicação das BPF e recomendar acções de correcção necessárias. Estas devem ser realizadas rotineiramente, de forma independente e detalhada, devendo ser realizadas em ocasiões especiais (ex: retiradas de produtos do mercado, ou rejeições repetidas ou quando anunciado uma inspecção pelas autoridades de saúde). As auto-inspecções devem ser todas registadas e os seus relatórios devem conter todas as observações efectuadas durante as inspecções e medidas correctivas propostas. Também poderão ser úteis, auditorias por especialistas externos. A equipa responsável pela auto-inspecção deve consistir em pessoal (uma ou mais pessoas competentes) que pode avaliar objectivamente a implementação das BPF. Todas as recomendações para acções correctivas devem ser implementadas. O procedimento das auto-inspecções deve ser documentado e deve haver um eficaz programa de acompanhamento (European Commission), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

Nas BPF da CE/ EEE refere-se que para assegurar a respectiva conformidade com os princípios de Garantia da Qualidade, devem ser examinadas regularmente as questões relacionadas com pessoal, instalações, equipamento, documentação, produção, controlo de qualidade, distribuição dos medicamentos, as medidas relacionadas com o tratamento de reclamações, as retiradas do mercado e auto-inspecção (European Commission), (PIC/ S, 2013).

2.10. Requisitos Básicos para Substâncias Activas Utilizadas como Matérias-Primas

Os membros do ICH desenvolveram uma directriz denominada Q7A. Esta directriz foi desenvolvida, no âmbito do Grupo de Trabalho de Especialistas, do ICH e tem sido objecto de consulta, pelas partes reguladoras, de acordo com o processo ICH. Este documento foi aprovado, pelo Comité Directivo do ICH, na Etapa 4 do processo ICH, em Novembro de 2000. Na Etapa 4 do processo, a versão final foi recomendado para aprovação dos órgãos reguladores da UE, EUA e Japão. A directriz foi publicada pela EU, em Novembro de 2000, publicada pelos EUA, em Registo Federal, a 25 de Setembro de 2001 e adoptada pelo MHLW, em Novembro de 2001. Na elaboração desta directriz, tiveram como observadores, peritos representantes, da *International Generic Pharmaceutical Alliance* ou Aliança Internacional Farmacêutica de Genéricos (IGPA), da *World Self-*

Medication Industry ou Indústria Mundial de Auto-Medicação (WSMI) e do PIC/ S. Esta directriz visa, prestar orientação sobre BPF, relativamente ao fabrico de substâncias activas segundo, um sistema adequado de controlo da qualidade. Pretende, ainda contribuir para assegurar que as substâncias activas satisfazem os requisitos de qualidade e pureza, que alegam ou declaram possuir (ICH/ U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, 2001), (ICH, 2000), (ICH Expert Working Group, 2000), (European Commission, 2010).

Nas presentes directrizes, “fabrico”, inclui todas as operações de recepção de materiais, produção, embalagem, reembalagem, rotulagem, nova rotulagem, controlo de qualidade, libertação, armazenamento e distribuição de substâncias activas e respectivos controlos. (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2010), (PIC/ S, 2013).

As directrizes das BPF não abrangem aspectos de segurança referentes ao pessoal envolvido no fabrico, nem aspectos referentes à protecção ambiental. Estes controlos constituem, responsabilidades intrínsecas do fabricante, sendo reguladas por outras secções da legislação (European Commission, 2010), (ICH Expert Working Group, 2000).

Estas directrizes não pretendem definir requisitos de registo, nem modificar requisitos das farmacopeias, não afectando deste modo a capacidade da autoridade responsável competente de estipular requisitos de registo específicos relativamente, a substâncias activas, no contexto de autorizações de introdução no mercado/ fabrico. Todas as obrigações constantes de documentos de registo devem ser cumpridas (European Commission, 2010), (ICH Expert Working Group, 2000).

As presentes directrizes são aplicáveis ao fabrico de substâncias activas para medicamentos de uso humano e ao fabrico de substâncias activas estéreis, apenas até ao ponto imediatamente anterior à esterilização destas. Embora a esterilização e processamento asséptico de substâncias activas estéreis não estarem abrangidos, estes devem ser realizados em conformidade com as directrizes de BPF, definidos pelas autoridades locais. Incluem também, substâncias activas produzidas a partir de sangue ou plasma, como matérias-primas, apesar de excluírem sangue total e plasma, uma vez que, existem outros requisitos detalhados, para a colheita e análise de sangue. É de salientar que estas directrizes não são aplicáveis, a medicamentos a granel embalados (European Commission, 2010), (ICH Expert Working Group, 2000).

O termo, Ingrediente Farmacêutico Activo (API) é utilizado regularmente, como sinónimo do termo, Substância Activa. Ao longo da directriz, faz-se alusão à expressão, Material de Base de uma Substância Activa, que designa uma matéria-prima, intermediário ou substância activa utilizado na produção de uma substância activa e incorporado na

estrutura da mesma como fragmento estrutural significativo. Pode ser um artigo comercializado, um material adquirido a um ou vários fornecedores, ao abrigo de um contrato ou acordos comerciais, ou produzido internamente. Contudo, estes possuem propriedades e estruturas químicas definidas. O rigor das BPF no fabrico de uma substância activa deve aumentar à medida que o processo avança das etapas iniciais para as finais de purificação e acondicionamento (European Commission, 2010), (ICH Expert Working Group, 2000).

Na Tabela D, no Anexo XI do Suplemento, está ilustrado o ponto em que normalmente o Material de Base de uma Substância Activa é introduzido no processo de fabrico. A partir deste ponto, devem ser aplicadas BPF apropriadas ao fabrico de intermediários e/ ou substâncias activas. Estas BPF englobam a validação dos passos críticos do processo que afectam a qualidade da substância activa. No entanto, apesar de um fabricante decidir validar um passo do processo, não define necessariamente esse passo como sendo crítico. As orientações deste documento aplicam-se aos passos ilustrados a cinzento, na Tabela D, no Anexo XI do Suplemento. O processamento físico de substâncias activas, como granulação, revestimento ou manipulação física das dimensões de partículas (ex. trituração, micronização) deve ser conduzido pelo menos segundo os padrões previstos neste documento (European Commission, 2010), (ICH Expert Working Group, 2000).

Ver Anexo XI do Suplemento, para consultar todos os pontos orientadores na aplicação da directriz, publicada pela CE/ EEE.

2.11. Fabrico de Medicamentos

2.11.1. Fabrico de Medicamentos Sólidos, e Semi-Sólidos

Uma vez que este tipo de medicamentos são particularmente susceptíveis a contaminantes microbianos e a outros contaminantes, durante o fabrico, é necessário tomar medidas para evitar tal acontecimento. Sendo assim seguir as BPF, devem ser uma prioridade para o fabricante detentor da AIM (European Commission), (PIC/ S, 2013).

No que diz respeito, às instalações e equipamentos, há uma recomendação no sentido de se utilizar circuitos fechados para o processamento e transferência, tendo como resultado a protecção do produto de possíveis contaminações. É necessária ventilação com ar filtrado, em zonas da produção, onde os produtos ou recipientes abertos estão expostos. A concepção e instalação de reservatórios, recipientes, tubagens e bombas deve ser efectuada, de modo, a puderem ser rapidamente limpos e higienizados. Particularmente, a

concepção do equipamento deve incluir, o mínimo de pontos ou locais onde os resíduos se possam acumular e promover a proliferação microbiana. Sempre que possível os instrumentos de vidro devem ser evitados, sendo preferível a utilização de aço inoxidável de alta qualidade sempre que há contacto entre as peças e o produto (European Commission), (PIC/ S, 2013).

Relativamente à produção, a qualidade dos materiais a granel recebidos em reservatórios deve ser verificada sempre antes de ser transferida para os reservatórios de armazenamento. Devem ser tomados cuidados na transferência de materiais através de condutas, para assim ser garantido a sua correcta entrega no destino. A qualidade química e microbiológica da água utilizada na produção deve ser especificada e monitorizada. A manutenção dos sistemas de água, a fim de evitar o risco de proliferação microbiana, é de grande importância. Após qualquer higienização química dos sistemas de água, deve seguir-se um procedimento de lavagem validado, a fim de garantir que o agente de higienização foi eficazmente removido. Materiais susceptíveis de libertarem fibras ou outros contaminantes, como por exemplo, paletes de papelão ou madeira, não devem entrar nas áreas, onde os produtos ou recipientes limpos estão expostos. A homogeneidade de misturas, suspensões, entre outros deve ser mantida, durante o enchimento. Os processos de mistura e enchimento devem ser validados. Cuidado especial deve ser tomado no início do processo de enchimento, depois de paragens e no final do processo, com vista a assegurar a manutenção da homogeneidade. Quando o produto final não é imediatamente embalado, o período máximo de armazenamento e as condições de armazenamento devem ser especificadas e cumpridas (European Commission), (PIC/ S, 2013).

2.11.2. Fabrico de Medicamentos Estéreis

O fabrico de produtos estéreis está sujeito a requisitos especiais com vista a minimizar os riscos de contaminação microbiológica, quer por partículas ou quer por pirogénios, estando muito dependente, dos conhecimentos, da formação e das atitudes do pessoal envolvido. Este tipo de fabrico deve, seguir rigorosos métodos e processos de preparação, cuidadosamente estabelecidos e validados, uma vez que a Garantia de Qualidade, é de particular importância. Não se deve confiar, exclusivamente na esterilização ou em outros aspectos qualitativos, de qualquer processo final ou ensaio de produto acabado (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

O fabrico de produtos estéreis deve ocorrer em áreas limpas, cujo acesso deve ser realizado através de entradas pressurizadas, para o pessoal e/ ou equipamento e materiais.

No que diz respeito a áreas limpas, devem ser mantidas num nível de limpeza apropriada e abastecidas com ar, que circulou por filtros de eficiência adequada. As diversas operações envolvendo a preparação de componentes, produtos e enchimento, devem ser executadas em áreas distintas, da área limpa. As operações de fabrico dividem-se, em duas categorias: na primeira categoria, encontram-se as operações em que o produto é submetido a esterilização terminal e, na segunda categoria, encontram-se as operações que são conduzidas assepticamente, em algumas etapas ou em todas as etapas. Classificam-se as áreas limpas para o fabrico de produtos estéreis, segundo as características ambientais requeridas. Cada operação de fabrico requer um nível de limpeza ambiental adequado, de modo a minimizar os riscos de contaminação microbiana ou contaminação causada por partículas, do produto ou dos materiais manuseados (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

De modo a satisfazer as condições “em operação” essas áreas devem ser designadas para atingir certos níveis específicos de ar limpo no estado de ocupação “em repouso”. O estado “em repouso” é a condição na qual a instalação de trabalho está completamente instalada e operacional com o equipamento de produção mas sem o pessoal presente. O estado “em operação” é a condição em que a instalação está em funcionamento onde o modo de operação é definido com o número específico de pessoas a trabalhar. Os estados “em operação” e “em repouso” devem ser definidos para cada sala limpa ou conjunto de salas limpas (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

No fabrico de medicamentos, distingue-se 4 classes de salas limpas: Classe A, Classe B, Classe C e Classe D. Na sala de Classe A, realizam-se operações de elevado risco – por exemplo, zona de enchimento e de ampolas e frascos abertos. Este tipo de condições são disponibilizadas por uma estação de trabalho de fluxo de ar laminar. Os sistemas de fluxo de ar laminar devem proporcionar, um débito homogéneo de ar, na gama dos 0,36 – 0,54 m/ s, que é o valor de referência, na posição de trabalho, em aplicações em salas limpas abertas. A manutenção do fluxo de ar laminar, deve ser demonstrada e validada. Pode ser usado, um fluxo de ar unidireccional e velocidades baixas, em isoladores fechados e em caixas de luvas. Na sala de Classe B encontramos condições assépticas de preparação e enchimento. Esta zona é o enquadramento ambiental para a sala de classe A. A sala de Classe C e Classe D é aplicável a áreas limpas na execução de etapas menos críticas do fabrico de medicamentos estéreis (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

A classificação de salas limpas e os dispositivos de ar limpo devem ser conforme, a EN/ ISO 14644-1. Esta define, o número mínimo de locais para colheita de amostras, bem como, a dimensão da amostra, com base no limite da classe, do maior tamanho da partícula considerada e no método de avaliação da recolha de dados. No Anexo XII do Suplemento a

Tabela E apresenta, a concentração máxima permitida de partículas em suspensão, para cada uma das quatro classes, de acordo com as directrizes da UE. A Tabela F do Anexo XII do Suplemento expressa, a classificação do ar das salas limpas, segundo a FDA. A Tabela G do mesmo Anexo XII do Suplemento expõe, a correlação entre as classificações da Tabela E e da Tabela F (Technical Committee ISO/TC 209, 1999), (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013), (U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, ORA, 2004).

Para efeitos de classificação, devem ser usados contadores de partículas portáteis, com tubos de amostragem curtos, devido à velocidade de precipitação relativamente elevada, das partículas de tamanho superior ou igual a 5,0 µm, em sistemas de amostragem remotos com tubos compridos. Devem ser utilizados colectores de amostras isocinéticos, em sistemas de ar unidireccionais.

A EN/ ISO 14644-2 fornece informação, sobre os ensaios destinados a demonstrar a conformidade contínua, com as classificações de limpeza atribuídas (Technical Committee ISO/TC 209, 2000), (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013), (U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, ORA, 2004).

A monitorização de salas limpas e de dispositivos de ar limpo deve ser realizado rotineiramente, quando se encontram a operar. Os locais de monitorização devem ser baseados num estudo formal de análise de riscos e nos resultados obtidos durante a classificação de salas limpas e/ ou dispositivos de ar limpo (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013). No Anexo XII do Suplemento, encontram-se as alíneas chave de BPF, para a monitorização de salas limpas e de dispositivos de ar limpo.

Devem ser estabelecidos níveis de detecção de contaminação microbiológica, com a finalidade de definir os limites de alerta e de acção, para o resultado da monitorização microbiológica e de partículas. Este limite é expresso em Unidades Formadoras de Colónias, UFC. Na Tabela H, do Anexo XII do Suplemento, estão representados os limites de contaminação microbiana recomendados. Caso os limites de acção sejam atingidos ou uma tendência é identificada nos limites de alerta, deve ser iniciada uma investigação e tomadas acções correctivas apropriadas, conforme previsto nos procedimentos operacionais (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

A tecnologia de isolamento permite minimizar as intervenções humanas, em áreas de processamento, resultando numa diminuição significativa, do risco de contaminação microbiológica ambiental, de produtos fabricados assepticamente (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013). No Anexo XII do Suplemento, encontram-se as disposições de BPF, para a tecnologia de isolamento.

Neste âmbito, de fabrico de medicamentos estéreis, é utilizada tecnologia de *blow/fill/seal*, onde ocorre uma operação contínua, com formação de contentores a partir de granulado termoplástico, enchidos e fechados, realizado numa máquina automática (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013). No Anexo XII do Suplemento, encontram-se especificações relativo a esta tecnologia.

Na Tabela I, do Anexo XII do Suplemento, estão descritas as orientações a seguir, para a esterilização final, relacionando cada operação com a respectiva sala limpa (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Na Tabela J, do Anexo XII do Suplemento, estão descritas as orientações a seguir, para a preparação asséptica, relacionando cada operação com a respectiva sala limpa (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Sempre que operações assépticas forem realizadas, a monitorização deve ser frequente, recorrendo a métodos como placas de sedimentação, amostragem volumétrica do ar e das superfícies – por exemplo, esfregaços e placas de contacto. Os métodos de amostragem utilizados na operação, não devem interferir com a protecção da zona. Os resultados da monitorização devem ser considerados na análise da documentação do lote, para libertação do produto acabado. Após operações críticas, as superfícies e o pessoal devem ser monitorizados. Além das operações de produção, é necessária monitorização microbiológica adicional - por exemplo, após validação, limpeza e higienização de sistemas (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Relativamente ao pessoal, não deve exceder o número mínimo de pessoas necessárias, por sala limpa. Este facto é de extrema importância no decorrer do processamento asséptico. As inspecções devem, tanto quanto possível, ser realizadas no exterior das salas limpas. O vestuário deve ser, o adequado para o processo e para a área de trabalho, de forma a evitar contaminação do produto. A Tabela K, no Anexo XII do Suplemento, tem descrito o vestuário exigido para cada classe. Não deve ser trazido para os vestiários de acesso às salas da classe B e C, vestuário proveniente do exterior. A cada trabalhador das salas de classe A/ B, deve ser fornecido, vestuário protector, limpo e estéril (esterilizado ou adequadamente higienizado) para cada sessão de trabalho. Durante as operações, as luvas devem ser regularmente desinfectadas e as máscaras e luvas devem ser mudadas, pelo menos, em cada nova sessão de trabalho. O vestuário da área limpa deve ser limpo e manuseado de modo a não acumular contaminantes adicionais, que possam ser posteriormente derramados. Estas operações devem seguir os procedimentos escritos. Deve haver lavandarias separadas dirigidas a este tipo de vestuário. O tratamento inadequado do vestuário danifica as fibras e pode aumentar o risco de queda de partículas

(European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013). No Anexo XII do Suplemento, encontram-se as alíneas essenciais de BPF para o pessoal, neste âmbito.

No decorrer das fases de processamento, devem tomar-se precauções para minimizar a contaminação, incluindo nas fases anteriores à esterilização. Preparações de origem microbiológica não devem ser efectuadas ou enchidas em áreas utilizadas para o processamento de outros medicamentos. Contudo, as vacinas à base de organismos mortos ou de extractos bacterianos podem ser enchidas, após inactivação, nas mesmas instalações de outros medicamentos estéreis. A validação do processamento asséptico deve incluir, um teste de simulação do processo, utilizando um meio nutritivo (*media fill*). A selecção do meio nutritivo deve ser feita com base, na forma farmacêutica do produto e na selectividade, transparência, concentração e adequação para esterilização do meio nutritivo. O teste de simulação do processo deve reproduzir, tanto quanto possível, o processo de fabrico asséptico habitual e incluir todos os passos de fabrico críticos posteriores. Também deve ter em igual consideração várias intervenções que habitualmente ocorrem, durante a produção normal, assim como situações de pior cenário. Devem ser efectuados como validação inicial, com três testes satisfatórios consecutivos por turno, e repetidos a intervalos definidos e após qualquer alteração significativa do sistema HVAC, do equipamento, do processo e do número de turnos. Normalmente, os testes de simulação devem ser repetidos duas vezes por ano, turno e processo. O número de recipientes utilizados para *media fill* deve ser suficiente de forma a permitir uma válida avaliação. Para pequenos lotes, o número de recipientes para *media fill* deve, pelo menos, ser igual ao tamanho do lote de produto. O objectivo é atingir um crescimento zero. Na Tabela 2, encontram-se os critérios recomendados, no controlo do estado da linha asséptica (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Tabela 2 - Critérios recomendados para avaliar o estado de controlo da linha asséptica.

Enchimento inferior a 5000 unidades
Não deve ser detectado qualquer unidade contaminada.
Enchimento de 5000 a 10000 unidades
Uma unidade contaminada dá origem a uma investigação e eventual repetição do processo; Duas unidades contaminadas são motivo de revalidação, após contaminação.
Enchimento superior a 10000 unidades
Uma unidade contaminada leva a uma investigação; Duas unidades contaminadas são motivo de revalidação, após contaminação.

Seja qual for a dimensão da série, os incidentes intermitentes de contaminação microbiana podem ser indicativos de baixo nível de contaminação, o qual deve ser investigado. A investigação de deficiências importantes deve incluir o potencial impacto na garantia de esterilidade dos lotes fabricados desde a última operação de enchimento

conforme. Em qualquer dimensão executada, incidentes intermitentes de contaminação microbiana, em *media fill*, podem ser indicativos de baixo nível de contaminação, que devem ser investigados. A investigação de graves falhas, deve incluir o potencial impacto sobre a garantia de esterilidade de lotes fabricados, a partir do último *media fill* de sucesso (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013). No Anexo XII do Suplemento, estão descritos as alíneas orientadoras de BPF, para o processamento.

Todos os processos de esterilização devem ser validados. Sempre que possível, o método preferível é a esterilização por calor. Em qualquer caso, o processo de esterilização deve estar em conformidade com a AIM (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Ver Anexo XII do Suplemento, onde se encontram as alíneas orientadoras da CE/EEE, a serem seguidas, relativamente ao fabrico de medicamentos estéreis, para calor seco e húmido, esterilização por radiação e óxido de etileno, filtragem de medicamentos que não podem ser esterilizados no seu recipiente definitivo, acabamento de produtos estéreis e controlo de qualidade.

2.11.3. Fabrico de Substâncias Activas Biológicas e Medicamentos Biológicos

Os métodos empregues no fabrico de substâncias activas biológicas e medicamentos biológicos para uso humano, são um factor crítico na definição de um controlo regulatório apropriado, pois o fabrico dos mesmos envolve, certas considerações específicas decorrentes da natureza dos produtos e dos próprios processos de fabrico, ou seja, é necessário tomar precauções particulares (European Commission, 2012), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 1992).

Ao contrário dos medicamentos convencionais, que são normalmente produzidos, recorrendo-se a técnicas químicas e físicas capazes de um elevado grau de consistência, a produção de substâncias biológicas activas e produtos medicinais, envolve processos biológicos e materiais, como o cultivo de células ou extracção de organismos vivos. Estes processos biológicos podem, exibir variabilidade inerente, de modo a que, o alcance e natureza dos subprodutos possam ser variáveis. Como resultado, os princípios da Gestão de Risco da Qualidade, são particularmente importantes para esta classe de materiais e deve ser usada para desenvolver o controlo estratégico, em torno de todas as etapas da produção, de forma a minimizar a variabilidade e reduzir a possibilidade de contaminação e contaminação cruzada (European Commission, 2012), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 1992).

Uma vez que, os materiais e condições de processamento usados, em métodos de cultivo, foram concebidos para proporcionar condições para o crescimento específico de

células e microrganismos, permitem assim, a oportunidade de crescimento de contaminantes microbiológicos. Além disso, muitos produtos são, limitados na sua capacidade de resistir, a uma grande variedade de técnicas de purificação, em particular, aqueles que foram concebidos, para inactivar ou remover contaminantes virais acidentais. Para minimizar estes eventos de contaminação, é fulcral, o desenho dos processos, equipamentos, instalações, serviços públicos, condições de preparação, adição de tampões e reagentes, amostragem e treino dos operadores. Especificações relativas a produtos, tais como, em monografias da Farmacopeia, em AIM, e em Autorização de Ensaio Clínicos, decidem se e em que etapa as substâncias e materiais podem ter um determinado nível de carga microbiológica/ *bioburden* ou a necessidade de ser estéril. Da mesma forma, o fabrico deve ser coerente com outras especificações estabelecidas nas orientações de AIM ou da Autorização de Ensaio Clínicos (European Commission, 2012), (PIC/ S, 2013).

Para materiais biológicos que não possam ser esterilizados, como no caso da filtração, o processo deve ser conduzido assepticamente, para minimizar a introdução de contaminantes. Caso existam, os documentos de orientação do *Committee for Medicinal Products for Human Use* ou Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP), devem ser consultados na validação de métodos de produção específicos (ex: remoção ou inactivação de vírus). O risco de contaminação cruzada pode ser reduzido, através da aplicação de apropriados controlos ambientais e de monitorização, em áreas limpas e em sistemas de esterilização e com a utilização de sistemas fechados. O controlo normalmente envolve, técnicas biológicas analíticas, que tipicamente têm grande variabilidade, como as determinações físico-químicas. Assim, um robusto processo de produção é crucial e os controlos em processo tornam particular importância na produção de substâncias activas biológicas e produtos medicinais (European Commission, 2012), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 1992).

As etapas da produção e o tipo de produto são, dois aspectos mostrados na Tabela L do Anexo XIII do Suplemento e deve salientar-se que esta tabela é apenas ilustrativa e não descreve o âmbito exacto. Como se pode verificar nessa mesma Tabela L, o nível das BPF aumenta desde cedo para etapas posteriores durante o fabrico de substâncias activas biológicas, sendo o princípio das BPF, sempre respeitado. Apesar da inclusão inicial, dos primeiros passos do fabrico no âmbito deste tema, não implica que essas medidas sejam sujeitas a inspecções rotineiras por parte das autoridades (European Commission, 2012), (PIC/ S, 2013).

Ver Anexo XIII do Suplemento, para consultar as alíneas orientadoras de BPF da CE/ EEE.

2.11.4. Fabrico de Radiofármacos

Os radiofármacos têm de ser fabricados e manuseados, com certos cuidados especiais. Os procedimentos regulatórios necessários, para o controlo dos radiofármacos, são em larga parte determinados pelas fontes desses produtos e pelos métodos de produção. O seu nível de risco depende essencialmente dos tipos de radiações emitidas e das meias vidas dos isótopos radioactivos. É necessário ter especial atenção, à prevenção da contaminação cruzada, à retenção de contaminantes de isótopos radioactivos e à eliminação dos resíduos. Devido à sua curta meia vida, alguns radiofármacos, são libertados e administrados nos pacientes, logo após da sua produção, antes de se concluírem todos os testes de controlo de qualidade. É portanto obrigatório, o cumprimento rigoroso das BPF. Neste caso, a descrição exacta e detalhada do procedimento de libertação engloba, as responsabilidades do pessoal envolvido e a avaliação contínua da eficácia do Sistema de Garantia da Qualidade, que é essencial (European Commission, 2008), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2003), (PIC/ S, 2013).

Esta directriz é aplicada, aos procedimentos de fabrico empregue pelas indústrias fabricantes, centros/ institutos nucleares e centros de *Positron Emission Tomography* ou Tomografia por Emissão de Positrão (PTE) para a produção e controlo de qualidade dos seguintes tipos de produtos: radiofármacos, radiofármacos (PTE), percussores radioactivos para a produção de radiofármacos e por último, geradores de isótopos radioactivos. Os radiofármacos incluem: compostos orgânicos, inorgânicos, péptidos, proteínas, anticorpos monoclonais e fragmentos e oligonucleótidos marcados com isótopos radioactivos com meia vida de alguns segundos a vários dias. A Tabela 3 ilustra, a aplicação das BPF, seguidas para cada tipo de radiofármaco (European Commission, 2008), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2003), (PIC/ S, 2013).

Tabela 3 - Aplicação das Boas Práticas de Fabrico adoptadas para cada passo do processo de produção dos diferentes tipos de radiofármacos.

Tipo de fabrico	Não - BPF	Parte I e II das BPF (aumento) incluindo anexos relevantes			
Radiofármacos; Radiofármacos (PET); Percussores radioactivos	<i>Produção Reactor/ Ciclotrão</i>	<i>Síntese química</i>	<i>Etapas da purificação</i>	<i>Processamento, formulação e dispensa</i>	<i>Esterilização asséptica e final</i>
Geradores de isótopos radioactivos	<i>Produção Reactor/ Ciclotrão</i>	<i>Processamento</i>			

A preparação de radiofármacos envolve aderência aos regulamentos de protecção contra as radiações. De acordo com os regulamentos para a protecção contra as radiações,

deve ser assegurado que qualquer exposição médica está sob a responsabilidade clínica de um médico. Deve estar disponível, um especialista em física médica, no diagnóstico e na prática de medicina nuclear terapêutica (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

O fabricante do radiofármaco final deve, descrever e justificar as etapas para o fabrico de substâncias activas e do medicamento final, cujas BPF, aplicam-se para as etapas do processo/ fabrico específico (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Radiofármacos que são administrados por via parentérica, devem cumprir com os requisitos de esterilidade para as parentais, e caso necessário, cumprir com as condições de trabalho assépticas na produção de medicamentos estéreis, de acordo com, as orientações descritas no capítulo relativo ao Fabrico de Medicamentos Estéreis (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

A *International Atomic Energy Agency* ou Agência Internacional de Energia Atómica (IAEA) é o organismo, que regula o transporte dos radiofármacos e os requisitos de protecção contra a radiação (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Estas orientações aplicam-se também aos radiofármacos usados nos ensaios clínicos. Os radiofármacos, cuja utilização é dirigida a ensaios clínicos, como medicamentos experimentais devem ser produzidos de acordo com as disposições do capítulo “Fabrico de Medicamentos Experimentais” (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

As especificações e procedimentos de testes de controlo de qualidade para os radiofármacos mais utilizados, encontram-se especificados nas Farmacopeias e na AIM (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Actualmente no ICH estão em discussão os requisitos básicos para o registo de radiofármacos (ICH).

Para mais informação consultar Anexo XIV do Suplemento.

2.11.5. Fabrico de Aerossóis Doseadores Pressurizados para Inalação

O fabrico de aerossóis pressurizados para inalação, com válvulas doseadoras, segundo as orientações de BPF da CE/ EEE, requer uma especial consideração devido à natureza particular destas formas farmacêuticas. Estes medicamentos devem ser fabricados sob condições que minimizem a contaminação microbiana e a contaminação por partículas. A garantia de qualidade é de fundamental importância para componentes com válvula e para a uniformidade de suspensões (European Commission), (PIC/ S, 2013).

Na generalidade, existem dois métodos actuais de fabrico e enchimento destas formas farmacêuticas: Sistema de duas injeções (enchimento a pressão) e sistema de uma injeção (enchimento a frio). No sistema de duas injeções, o ingrediente activo é suspenso

num propulsor de ponto de ebulição elevado. A dose é colocada no recipiente e em seguida a válvula é comprimida e o propulsor de menor ponto de ebulição é injectado através da haste da válvula, de modo a realizar o produto final. A suspensão do ingrediente activo no propulsor é mantida sob refrigeração para reduzir a perda de evaporação. No processo de uma injeção, o ingrediente activo é suspenso numa mistura nos propulsores e mantido sob elevada pressão ou a baixa temperatura ou mantido em ambos. Posteriormente a suspensão é enchida directamente para o recipiente numa única injeção. De acordo com as orientações o fabrico e enchimento devem ser realizados tanto quanto possível em circuito fechado. Zonas onde os produtos ou componentes limpos são expostos devem ser alimentados com ar filtrado e devem respeitar os requisitos de pelo menos um ambiente de classe D e ser inserido em câmara de fluxo de ar (European Commission), (PIC/ S, 2013).

Uma vez que as válvulas doseadoras para aerossóis são as mais complexas peças de engenharia relativamente à maioria dos itens usados na produção farmacêutica, as suas especificações, amostras e testes devem reconhecer esse facto. Assim, é de particular importância realizar auditorias ao Sistema de Garantia da Qualidade do fabricante. Todos os fluídos (ex: propulsores líquidos ou gasosos) devem ser filtrados para remover partículas maiores que 0,2 µm. Convém que, sempre que possível, se efectue uma filtração adicional, imediatamente antes do enchimento. Os recipientes e válvulas devem ser limpos usando um procedimento válido adequado à utilização de produtos de forma a garantir a ausência total de contaminantes, tal como auxiliares de fabrico (ex: lubrificantes) ou contaminantes microbiológicos induzidos. Após a limpeza, as válvulas devem ser conservadas em recipientes limpos e fechados, sendo necessário adoptar precauções para que não ocorra contaminação durante a manipulação (ex: recolha de amostras). Os recipientes devem ser introduzidos na linha de enchimento desde que se encontrem limpos, ou então, serem limpos na linha de enchimento, antes da realização do enchimento. É importante tomar precaução para assegurar a uniformidade da suspensão na etapa de enchimento durante o decorrer deste processo. Quando o processo de enchimento de duas injeções é usado, é necessário assegurar que ambas as injeções têm o peso correcto a fim de ser atingida a composição correcta. Para tal, deve ser efectuado uma verificação frequente em cada etapa com 100 %. Os controlos após enchimento devem garantir a ausência de fugas. Qualquer teste de fugas deve ser realizado, de modo a evitar aparecimento de contaminação microbiana ou humidade residual (European Commission), (PIC/ S, 2013).

2.11.6. Fabrico de Gases Medicinais

A nível da CE/ EEE, os gases que preenchem a definição de medicamentos da Directiva 2001/ 83/ EC, (designados de gases medicinais), estão sujeitos aos requisitos estabelecidos nessa directiva, incluindo os requisitos de fabrico. A este respeito as presentes orientações tratam do fabrico de substâncias activas de gases e o fabrico de gases medicinais. A delineação entre o fabrico das substâncias activas e o fabrico de medicamentos deve ser claramente definido em cada dossier de AIM. Normalmente as etapas de produção e de purificação do gás pertencem ao campo de fabrico de substâncias activas. Os gases entram no âmbito farmacêutico desde o primeiro armazenamento do gás destinado a esse uso. O fabrico das substâncias activas de gases devem cumprir com as orientações de Requisitos Básicos para Substâncias Activas Utilizadas como Matérias-Primas e com as demais orientações quando necessário. Em casos excepcionais de processos contínuos, onde não é possível armazenamento intermédio de gás entre o fabrico de substâncias activas e o fabrico do medicamento, todo o processo, desde as matérias-primas da substância activa até ao medicamento como produto acabado, deve ser considerado como pertinente ao campo farmacêutico. Esse facto deve ser claramente indicado no dossier de AIM. As directrizes não cobrem o fabrico e manipulação de gases medicinais em hospitais, a menos que seja considerado preparação ou fabrico industrial. Contudo, partes importantes deste documento pode ser usado como base para tais actividades (European Comission, 2010), (PIC/ S, 2013).

Para mais informação consultar Anexo XV do Suplemento.

2.11.7. Fabrico de Medicamentos Experimentais

Este tipo de medicamentos deve ser produzido de acordo com os princípios e directrizes detalhadas das BPF. A aplicação destes princípios e directrizes das BPF na preparação de medicamentos experimentais é importante e necessário pelas seguintes razões: assegurar que os indivíduos dos ensaios não são colocados em risco e que os resultados dos ensaios clínicos não são afectados por segurança, qualidade ou eficácia decorrente de fabrico insatisfatório (omissão dos passos críticos tal como esterilização, contaminação, contaminação cruzada, misturas, rotulagem errada, matérias-primas e componentes com qualidade inadequada, etc.); assegurar que haja uma coerência entre lotes do mesmo medicamento experimental utilizado no mesmo ou em diferentes ensaios clínicos e assim garantir a fiabilidade dos mesmos; assegurar a coerência entre o produto experimental e o futuro produto comercial e daí a relevância do ensaio clínico para a eficácia

e segurança do produto comercializado; assegurar que as mudanças durante o desenvolvimento de um produto experimental são devidamente documentadas e justificadas. Os procedimentos necessitam ser flexíveis de modo a proporcionar mudanças de acordo com o aumento do conhecimento dos processos e necessitam ser apropriados às etapas de desenvolvimento do produto. Em ensaios clínicos pode ser adicionado o risco em indivíduos comparativamente com doentes tratados com produtos comercializados (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 1996).

É de salientar que o aumento da complexidade das operações de fabrico requiere um sistema de qualidade altamente eficaz. A produção de medicamentos experimentais envolve um acréscimo de complexidade em comparação com os produtos comercializados em virtude da ausência de rotinas fixas, variedade de modelos de ensaios clínicos, necessidade de aleatoriedade e aumento do risco de contaminação cruzada do produto e mistura. Além disso, pode haver um conhecimento incompleto da potência e toxicidade de um produto e ausência total de validação do processo ou uso de um produto comercializado que tenha sido reembalado ou modificado de algum modo. Tais desafios requerem pessoal com uma compreensão completa da aplicação das BPF de medicamentos experimentais e formados para tal. É necessário uma cooperação com os patrocinadores dos ensaios clínicos que assumem a responsabilidade final por todos os aspectos destes, incluindo a qualidade dos medicamentos experimentais (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 1996).

Além do produto teste, placebo ou comparador, outros produtos podem ser fornecidos a indivíduos que participam num ensaio. Tais produtos podem ser usados como medicação de apoio ou escape por razões preventivas, de diagnóstico ou terapêutico e/ ou necessidade para assegurar que a assistência médica adequada é fornecida ao indivíduo. Também podem ser usados de acordo com o protocolo de forma a induzir uma resposta fisiológica. Estes produtos não são abrangidos pela definição de medicamentos experimentais e podem ser fornecidos pelo patrocinador ou investigador. É da responsabilidade do patrocinador assegurar que estes se encontram de acordo com a notificação/ pedido de autorização para realizar o ensaio e que são de qualidade adequada para os fins do ensaio, tendo em conta, a origem dos materiais, quer sejam ou não objecto de AIM, ou quer tenham sido reembalados. Os conselhos e o envolvimento de uma Pessoa Qualificada nesta tarefa são recomendados (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013).

Para mais informação consultar Anexo XVI do Suplemento.

2.11.8. Fabrico de Produtos Medicinais Derivados do Sangue Humano ou Plasma

Os requisitos para a recolha, processamento e controlo de qualidade do sangue e componentes do sangue e derivados do plasma, são definidos por um Sistema de Garantia da Qualidade, baseado na existência de uma estrutura nacional, que é independente dos fabricantes, estando em conformidade com o processo de garantia da qualidade, para produtos biológicos e em estrita adesão aos princípios das BPF. Estes produtos são considerados como produtos medicinais biológicos e as matérias-primas incluem-se nas substâncias biológicas, tais como células e fluídos (incluindo sangue e plasma) de origem humana, devido às suas características específicas (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013).

A resolução da WHO, WHA 63.12, reconheceu que é necessário um esforço especial para fortalecer globalmente a capacidade técnica das autoridades reguladoras nacionais para assegurar o controlo adequado de produtos derivados do sangue (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2011).

As orientações da CE aplicam-se a produtos medicinais derivados do sangue ou plasma, fraccionado ou importado para a CE/ EEE. Também se aplica às matérias-primas destes produtos e derivados estáveis do sangue humano ou plasma, como por exemplo a albumina, incorporados em dispositivos médicos. Os requisitos desta orientação definem as BPF específicas para processamento, armazenamento e transporte de plasma humano para fraccionamento e para o fabrico de produtos medicinais derivados de sangue humano ou plasma. Contudo não se aplicam a componentes sanguíneos para transfusões (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013).

A qualidade e segurança do produto dependem do controlo da fonte do material, bem como da sua origem, processos de fabrico, que incluem marcadores de infecção, remoção e inactivação de vírus (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013).

A resolução da WHO, WHA 58.13, reconhece a importância do fornecimento de sangue seguro, componentes do sangue e derivados do plasma. Os serviços de sangue devem estabelecer e manter sistemas de qualidade, baseados nos princípios das BPF, envolvendo as actividades que determinam os objectivos e as responsabilidades da política de qualidade, devendo ser implementado através de meios como o planeamento, controlo, garantia e melhoria da qualidade (WHO Expert Committee on Biological Standardization, 2007).

Consultar Anexo XVII do Suplemento, relativo às linhas orientadoras de BPF de acordo com a CE/ EEE. Na Tabela M, no Anexo XVII do Suplemento, estão descritas as directivas da CE e sua aplicação no âmbito deste tema (European Commission, 2010).

2.11.9. Fabrico de Medicamentos à Base de Plantas

Ao contrário dos produtos farmacêuticos convencionais, as plantas medicinais são preparadas a partir de materiais de origem vegetal que são muitas vezes obtidos a partir de fontes geográficas e/ ou comerciais variadas. Como resultado, pode não ser sempre possível determinar as condições a que estes materiais possam ter sido submetidos. Além disso, podem variar de composição e propriedades. No entanto, os procedimentos e as técnicas utilizadas no fabrico e controlo de qualidade de medicamentos à base de plantas são muitas vezes substancialmente diferentes daqueles utilizados para os produtos farmacêuticos convencionais. As substâncias à base de plantas devem ser de qualidade adequada. Os dados de apoio devem ser fornecidos ao fabricante dos medicamentos e preparações à base de plantas. Uma consistente garantia de qualidade das plantas, exige informações mais detalhadas sobre a sua produção agrícola. A selecção das sementes, cultivo e condições de colheita são aspectos importantes da qualidade das substâncias à base de plantas e podem influenciar a consistência do produto acabado (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2006).

Devido à sua natureza variável e complexa, o controlo das matérias-primas, armazenamento e processamento assumem particular importância no fabrico de medicamentos à base de plantas. Daí que BPF são uma ferramenta essencial para garantir a sua qualidade (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2006).

Estas orientações aplicam-se a todas as matérias-primas das plantas: plantas medicinais, substâncias e preparações à base de plantas (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Todas as orientações para Sistema de Qualidade, Pessoal, Instalações e Equipamentos, Documentação, Controlo de Fabrico e Análise, Reclamações e Retiradas de Produtos do Mercado e Auto-inspecções, aplicam-se às seguintes actividades: cortar e secagem de plantas, algas, fungos, líquenes e exsudados; trituração, processamento de exsudados, extracção de plantas, fraccionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias à base de plantas; processamento numa forma de dosagem, incluindo embalagem, como medicamento (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Os Requisitos Básicos para Substâncias Activas Utilizadas como Matérias-Primas aplicam-se às seguintes actividades: cortar e secagem de plantas, algas, fungos, líquenes e exsudados; destilação; trituração, processamento de exsudados, extracção de plantas,

fraccionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias à base de plantas (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

As directrizes de Boa Agricultura e Prática de Colheita para plantas medicinais aplicam-se a: cultivo e colheita de plantas, algas, fungos, líquenes e colecção de exsudados; cortar e secagem de plantas, algas, fungos, líquenes e exsudados (European Commission, 2008), (PIC/ S, 2013).

Para mais informações, poderá consultar o Anexo XVIII do Suplemento que contém as linhas orientadoras para o Fabrico de Medicamentos à Base de Plantas da CE/ EEE.

2.11.10. Utilização de Radiação Ionizante no Fabrico de Medicamentos

Segundo as orientações de BPF da CE/ EEE, o titular ou o requerente de AIM para um produto que durante o seu processo de fabrico utilize radiação deve consultar a nota emitida pelo Comité de Especialidades Farmacêuticas, que contém orientações sobre este tema (European Commission).

A radiação ionizante pode ser utilizada durante o processo de fabrico com diversas finalidades, tal como, a redução dos valores de *bioburden* e a esterilização de matérias-primas, de componentes ou produtos de embalagem e o tratamento de produtos derivados do sangue. Existem dois tipos de processos de radiação: a radiação gama, proveniente de uma fonte radioactiva, e a radiação beta também designada de radiação de electrões de elevada energia, proveniente de um acelerador. Na radiação gama pode ser utilizado dois tipos de processos diferentes: modo em lote e modo contínuo. No modo em lote, o produto é disposto em locais fixos em torno da fonte de radiação e não pode ser carregado ou descarregado enquanto a fonte de radiação estiver exposta. No modo contínuo, um sistema automático transporta os produtos para a câmara de radiação, passa pela fonte de radiação segundo um percurso definido e a uma velocidade adequada, saindo posteriormente da câmara. No que diz respeito à radiação beta, o produto é transportado passando por um feixe contínuo ou pulsado de radiação beta, que varre em vários sentidos o percurso do produto (European Commission), (PIC/ S, 2013).

A radiação pode ser efectuada pelo fabricante de produtos farmacêuticos ou por um operador de uma instalação de radiação contratado, devendo ambos possuir uma autorização de fabrico adequado. O fabricante é responsável pela qualidade do produto, incluindo o objectivo na realização da radiação. Por outro lado, o operador de uma instalação de radiação contratado é responsável por assegurar que a dose de radiação requerida pelo fabricante é distribuída no recipiente de radiação. A dose necessária assim

como os limites justificados serão indicados na AIM do produto (European Commission), (PIC/ S, 2013).

A dosimetria é definida como a medida da dose absorvida pelo uso de dosímetros. O entendimento e o correcto uso da técnica, são essenciais para a validação, comissionamento e controlo do processo (European Commission), (PIC/ S, 2013).

A validação é a acção de comprovação do processo, ou seja, no âmbito deste tema prova que a entrega da dose de radiação absorvida pretendida para o produto, vai conseguir os resultados esperados (European Commission), (PIC/ S, 2013).

Para mais informação consultar o Anexo XIX do Suplemento.

2.12. Amostragem de Matérias-Primas e Material de Embalagem

A amostragem é uma operação onde uma pequena fracção de um lote é retirada, ou seja, compreende operações destinadas a seleccionar uma parte de um produto farmacêutico para um propósito definido de acordo com um procedimento adequado. Este processo deve ser efectuado em conformidade com apropriados procedimentos escritos e aprovados, que sejam adequados à amostra e ao tipo de controlo pretendido a ser aplicado à amostra e ao material das amostras. Os procedimentos devem descrever: o método de amostragem; o equipamento a ser usado; a quantidade de amostra a ser retirada; as instruções de qualquer subdivisão requerida da amostra; o tipo e condições do recipiente da amostra a ser usado, bem como a sua identificação; qualquer precaução especial a ser observada, especialmente no que diz respeito, à recolha de amostras de materiais estéreis ou nocivos; condições de armazenamento; as instruções de higienização e armazenamento do material de amostragem. O objectivo desta operação pode servir diferentes propósitos, tais como, pré-qualificação, aceitação de lotes, testes de libertação de lotes, controlo aquando do processo, controlos especiais, inspecção aduaneira, deterioração ou adulteração e obtenção de uma amostra retida. As amostras de referência devem ser representativas do lote de materiais e produtos. As restantes amostras podem ser retiradas para monitorizar a parte mais forçada de um processo. O número de amostras colhidas para a preparação de uma amostra representativa deve ser determinada estatisticamente e especificado num plano de amostragem. O número de amostras individuais que pode ser misturado para formar uma amostra composta também deve ser definido, tendo em conta a natureza dos materiais, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da amostra composta. Uma correcta amostragem é parte essencial de um Sistema de Garantia da Qualidade. Conclusões válidas no geral não podem ter como base testes que foram realizados em amostras não representativas. A escolha de um plano de amostragem deve

ter sempre em conta os objectivos específicos da amostragem e os seus riscos e consequências associados com erros de decisão, que são inerentes. Todas as operações relacionadas com a amostragem devem ser realizadas com cuidado, utilizando-se equipamentos e ferramentas adequadas. Qualquer contaminação da amostra, por poeiras ou por outro tipo de material estranho, é passível de comprometer a validade das análises seguintes. Os recipientes da amostra devem ter uma etiqueta indicando o conteúdo, o número de lote, a data de amostragem e os recipientes de onde foram retiradas as amostras. As organizações responsáveis pela amostragem são as autoridades de controlo de medicamentos, agências governamentais ou não governamentais envolvidas na aquisição de medicamentos e fabricantes no contexto das BPF (European Commission), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2005).

O pessoal que recolhe as amostras, deve receber formação inicial e contínua regularmente, em áreas relevantes para uma correcta amostragem. Esta formação deve incluir: planos de amostragem, procedimentos de amostragem escritos, técnicas e equipamentos para amostragem, riscos em contaminação cruzada, precauções a serem tomadas relativamente a substâncias instáveis e estéreis, a importância de considerar o aspecto visual de materiais, embalagens e rótulos, a importância de registar qualquer circunstância inesperada ou incomum (European Commission), (PIC/ S, 2013).

A identidade completa de um lote de matérias-primas, apenas pode ser assegurada, se amostras individuais forem retiradas de todos os recipientes e realizado um teste de identidade em cada amostra. É permitido recolher amostra somente de uma parte dos recipientes, para a qual tenha sido estabelecido um procedimento validado, de forma a garantir, que nenhum recipiente de matéria-prima tenha sido rotulado incorrectamente. Esta validação deve ser tida em conta, pelo menos, nos seguintes aspectos: na natureza e estado da empresa e dos fornecedores bem como na sua compreensão em BPF requeridas para a Indústria Farmacêutica; Sistema de Garantia da Qualidade do fabricante de matérias-primas; nas condições de fabrico em que as matérias-primas são produzidas e controladas. Sob tal sistema, é possível que um procedimento validado, isento de testes de identidade, para cada recipiente de matérias-primas, possa ser aceite nos seguintes casos: matérias-primas provenientes de um único fabricante do produto ou planta; matérias-primas provenientes directamente do fabricante ou de recipientes fechados do fabricante, onde há um histórico de fiabilidade e auditorias regulares do Sistema de Garantia da Qualidade do fabricante, que são conduzidos pelo comprador, ou seja, o fabricante do medicamento ou por um organismo oficialmente reconhecido. É improvável que um procedimento possa ser validado de forma satisfatória nos casos seguintes: matérias-primas fornecidas por intermediários, onde a fonte de produção é desconhecida ou não é auditada; matérias-

primas para uso em preparações parentais (European Commission), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2005).

No que diz respeito ao material de embalagem, o plano de amostragem dos materiais de embalagem deve ser levado em conta nos seguintes passos: a quantidade recebida, a qualidade exigida, a natureza do item (por exemplo, materiais de embalagem primária e/ ou materiais de embalagem impressos), os métodos de produção, e o que é conhecido do Sistema de Garantia da Qualidade do fabricante de materiais de embalagem com base em auditorias. O número de amostras colhidas deve ser determinado estatisticamente e especificado num plano de amostragem. Existe uma grande probabilidade em ocorrer mistura de materiais impressos nas embalagens durante as operações de recolha. Para evitar tal acontecimento, um material deve ser manipulado apenas de cada vez e as amostras de materiais nunca devem ser colocadas de novo no lote. Deve ser assegurada protecção e identificação adequada de modo a evitar mistura ou danos. As embalagens primárias devem ser protegidas adequadamente durante a realização da amostragem para evitar contaminação ambiental. A utilização final da embalagem deve ser tida em consideração bem como a protecção adequada conferida à amostragem. Existem diversas razões pelas quais, um lote de materiais de embalagem, não pode necessariamente ser homogéneo, como por exemplo, materiais fabricados em dias diferentes ou em máquinas diferentes, materiais fabricados na mesma máquina mas em diferentes períodos, embalagem fabricada com diferentes materiais de base ou alteração da qualidade durante o processo (European Commission), (PIC/ S, 2013), (WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, 2005).

2.13. Sistemas Informatizados

A CE através do Anexo 11 das BPF e a FDA através da US 21 CFR Part 11, descrevem os requisitos a serem seguidos no que diz respeito a sistemas informatizados, registos electrónicos e assinaturas digitais (European Commission, 2010), (FDA, 2009).

Estas orientações aplicam-se a todas as formas de sistemas informatizados, usados como parte das actividades reguladas, pelas BPF. Estes sistemas são um conjunto de componentes de *software* e *hardware*, que colectivamente satisfazem determinadas funcionalidades. Não deve haver diminuição da qualidade do produto, controlo do processo ou garantia de qualidade, sempre que o sistema de qualidade é substituído por operações manuais (European Commission, 2010), (PIC/ S, 2013).

A FDA estabeleceu critérios através da qual os registos electrónicos, assinaturas electrónicas e assinaturas escritas à mão executadas em registos electrónicos são dignos

de confiança, fiáveis e geralmente equivalentes a registos em papel e assinaturas escritas à mão executadas em papel. Aplica-se a registos na forma electrónica que são criados, modificados, mantidos, arquivados, recuperados, ou transmitidos de acordo com qualquer requisito de registo estabelecido nos regulamentos da agência. As orientações não se aplicam a registos em papel que são ou foram transmitidos por meios electrónicos. Quando as assinaturas electrónicas e os seus registos electrónicos associados cumprem os requisitos, a agência considera as assinaturas electrónicas equivalentes a assinaturas iniciais completas escritas à mão ou equivalentes a outra assinatura geral como exigido pelos regulamentos. Os registos que satisfaçam os requisitos podem ser usados no lugar de registos em papel. Os sistemas informáticos, bem como os seus controlos e documentação assistente, devem ser prontamente disponíveis e sujeitos a inspecção pela agência. Em casos onde os registos necessitam ser mantidos mas não apresentados à agência, podem ser usados registos electrónicos no lugar de registos em papel ou assinaturas electrónicas em vez de assinaturas tradicionais, desde que respeitem os requisitos. Para os registos apresentados à agência, pode usar-se registos electrónicos no lugar de registos em papel ou assinaturas electrónicas no lugar de assinaturas tradicionais, desde que: sejam cumpridos os requisitos e se respeitem as condições de apresentação dos documentos ou partes do mesmo, segundo os termos legais aprovados, como submissão em formato electrónico aceite pela agência. Este registo vai identificar especificamente quais os tipos de documentos ou partes de documentos que são aceites para apresentação em formato electrónico sem registo em papel, de uma unidade da agência, como por exemplo, um centro específico, escritório, divisão, filial, para que os pedidos possam ser realizados. Os documentos para a unidade da agência que não estão especificados no registo público não serão considerados como oficiais se forem apresentados em forma electrónica (U.S. Department of Health and Human Services: FDA, OC, 2007) (FDA, 2009).

O sistema informatizado da investigação clínica aplica-se a registos na forma electrónica que é usado para criar, modificar, manter, arquivar, recuperar ou transmitir os dados clínicos necessários, para ser mantido ou submetido na agência. Uma vez que a origem dos dados é necessária para a reconstrução e avaliação do estudo para determinar a segurança e eficácia de novos medicamentos e dispositivos médicos, esta orientação destina-se a ajudar a garantir a confiança na fiabilidade, qualidade e integridade dos dados de origem electrónica e a documentação inicial. Estes dados de origem electrónica e documentação original devem cumprir os mesmos elementos fundamentais de qualidade, de dados, que se espera de registos em papel e devem cumprir todas as exigências legais e regulamentares aplicáveis. Os princípios enunciados na presente orientação devem ser utilizados para os sistemas informatizados que contenham qualquer dado em apoio a um

pedido de comercialização, invocado por um requerente informatizado, incluindo sistemas de gestão de informação de laboratório que captam resultados analíticos dos testes realizados durante um ensaio clínico. Aplica-se aos dados de origem, registados e que são transmitidos a partir de instrumentos automatizados directamente para um sistema informatizado. Também se aplica a documentação original que é criada numa cópia em papel e inserida mais tarde em sistemas informatizados, registado pela entrada directa num sistema informatizado ou registado automaticamente por um sistema informatizado (FDA, 2009).

Para mais informações, consultar o Anexo XX do Suplemento.

2.14. Qualificação e Validação

As orientações de BPF de qualificação e validação da CE/ EEE descrevem os princípios de qualificação e validação que são aplicados ao fabrico de medicamentos. Nestes requisitos os fabricantes identificam qual a validação de trabalho necessária para comprovar o controlo dos aspectos críticos das suas operações particulares. Mudanças significativas de instalações, equipamentos e de processos, que podem afectar a qualidade do produto, devem ser avaliadas. A abordagem da avaliação de risco deve ser usada para determinar o alcance e extensão da validação (European Commission, 2001), (PIC/ S, 2013).

No Anexo XXI do Suplemento estão descritas as alíneas orientadoras de BPF da CE/ EEE.

2.15. Certificação por uma Pessoa Qualificada e Libertação de Lotes

As orientações da CE/ EEE são um guia das BPF para detentores de medicamentos que possuem AIM ou para exportação. Abrange também casos em que o lote teve as diferentes fases de produção ou testes conduzidos em diferentes locais ou realizados por diferentes fabricantes, onde um lote de produção intermediário ou de granel é dividido em mais do que um lote de produto acabado. A libertação de lotes que foram importados para a CE/ EEE também são englobados no domínio destas orientações, quando existe e quando não existe um acordo de reconhecimento mútuo entre a CE/ EEE e o país terceiro. Medicamentos experimentais também se encontram sob estas orientações. Não descreve todas medidas possíveis que são legalmente aceites e nem aborda a libertação de lotes por uma autoridade oficial de controlo que pode ser especificado para determinado tipo de sangue e produtos imunológicos de acordo com as directrizes de BPF da CE/ EEE. Tendo em conta esta directriz, as medidas básicas para a libertação de lotes

de um produto são definidas pela sua AIM. As medidas destas orientações não devem ser tomadas como primordiais. Cada lote ou produto acabado deve ser certificado pela Pessoa Qualificada dentro da CE/ EEE, antes de serem libertados para venda ou fornecimento dentro da CE/ EEE ou para exportação. O propósito de controlar a libertação de lotes tem como finalidade: garantir que o lote tenha sido aplicado e verificado de acordo com os requisitos da sua AIM, os princípios e orientações das BPF da CE/ EEE ou as BPF de países terceiros reconhecidos como equivalente ao abrigo de um acordo de reconhecimento mútuo ou a qualquer outro requisito legal pertinente antes da sua colocação no mercado; garantir que a Pessoa Qualificada que certificou os lotes e registos relevantes é facilmente identificável no caso de necessidade de investigar um defeito ou um lote retirado. O fabrico ocorre em etapas que podem ser realizadas em diferentes locais e por fabricantes diferentes, incluindo testes de controlo de qualidade de um lote de medicamentos. Cada etapa deve ser conduzida de acordo com a AIM, BPF e as leis de cada Estado-Membro e deve ser levado em conta pela Pessoa Qualificada que certifica os lotes de produtos acabados antes da sua libertação para o mercado. No entanto, numa situação industrial não é normalmente possível para uma única Pessoa Qualificada estar estreitamente envolvida em todas as etapas de fabrico. A Pessoa Qualificada que certifica um lote de produto acabado pode necessitar de conselhos e de decisões de outras. Antes de o fazer, deve garantir que a sua confiança é bem fundada, tanto de conhecimento pessoal ou a partir de confirmação de outra Pessoa Qualificada dentro de um sistema de qualidade que seja aceite. Quando algumas etapas de fabrico ocorrem num país terceiro é exigido um requisito de que a produção e os testes estão de acordo com a AIM e que o fabricante é autorizado consoante as leis do país em causa e que o fabrico segue as BPF no mínimo equivalentes aos da CE (European Commission, 2001).

Actualmente existe um documento que irá substituir o vigente documento de orientações para Certificação por uma Pessoa Qualificada e Libertação de Lotes. Este documento irá ter uma versão final para discussão pelo Grupo de Trabalho de Inspectores GMP/ GDP agendado para Setembro de 2013. Está proposto a adopção das orientações revistas pela CE/ EEE, para Novembro de 2013. A revisão do actual documento reflecte a globalização das cadeias de abastecimento farmacêutico e da introdução de novas estratégias de controlo de qualidade. O documento foi revisto segundo a Directiva 2011/ 62/ EU, substituindo a Directiva 2001/ 83/ EC, que diz respeito à prevenção da introdução de medicamentos falsificados na cadeia de abastecimento geral e implementação dos documentos do ICH Q8, Q9 e Q10 e interpretações dos documentos, como por *Manufacturing and Importation Authorizations* ou Autorizações de Fabrico e Importação (MIA). No Anexo XXII do Suplemento, encontra-se o documento que entrará em vigor,

durante o decorrer de 2013, previsto para Novembro. Para mais informações consultar o Anexo XXII do Suplemento relativo às linhas mestre das orientações a serem seguidas como BPF dentro do espaço CE/ EEE.

2.16. Libertação Paramétrica

A libertação paramétrica é um sistema de libertação que oferece a garantia de que o produto é de qualidade pretendida baseado nas informações recolhidas durante o processo de fabrico e na conformidade com os requisitos básicos de BPF específicas, anexos e directrizes relacionadas. No entanto, não quer dizer que todos os testes especificados devam ser realizados no produto acabado antes da libertação. O fabricante tem de dar garantia de que o produto cumpre a sua especificação através do sistema de libertação paramétrica. A autorização para libertação paramétrica deve ser dada, recusada ou revogada conjuntamente pelos responsáveis pela avaliação dos produtos e pelos inspectores das BPF (European Commission, 2001), (PIC/ S, 2013), (PIC/ S, 2007), (EMA, 2001).

As orientações da UE, só se debruçam com a parte da libertação paramétrica que trata da libertação de rotina de produtos acabados sem a realização de testes de esterilidade. Segundo estas orientações, a implementação da libertação paramétrica está em linha com a Farmacopeia Europeia. Destaca, ainda requisitos que têm de ser cumpridos na inspecção. O princípio da libertação paramétrica deve ser aplicado durante as etapas de fabrico de diferentes produtos resultando na eliminação de vários testes específicos de produtos acabados. Reconhece-se que um conjunto abrangente de testes e controlos durante o processo pode proporcionar uma maior garantia do produto acabado em conformidade com as especificações de testes dos mesmos. A libertação paramétrica é utilizada como alternativa operacional para testes de libertação de rotina de certos parâmetros específicos (European Commission, 2001), (PIC/ S, 2013), (EMA, 2001).

Para mais informações, poderá consultar o Anexo XXIII do Suplemento.

As orientações PIC/ S procuram cobrir um âmbito amplo que inclui uma redução ou eliminação de testes de produtos acabados de rotina. Dentro do grupo de testes dos produtos acabados a eliminação dos testes de esterilidade de rotina são o principal foco de interesse. Contudo, estas orientações não têm intenção de ser uma barreira para inovações técnicas. Não são recomendações obrigatórias para a Indústria, mas esta última deve considerá-las como apropriadas (PIC/ S, 2007).

A FDA fornece recomendações aos requerentes sobre as informações a serem incluídas como suporte à libertação paramétrica para produtos estéreis submetidos a

esterilização por calor húmido, aquando da submissão de um novo medicamento. Actualmente, esta agência exige que os produtos estéreis cumpram certos requisitos de esterilidade antes da libertação para o mercado. Para a FDA, a libertação paramétrica é definida como um programa de garantia da qualidade de libertação onde o controlo demonstrado do processo de esterilização permite que um fabricante use controlos de processos críticos definidos em vez de testes de esterilidade (U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CVM, CBER, 2010).

2.17. Amostras de Referência e de Retenção

A nível da CE/ EEE, as directrizes disponibilizadas e elaboradas pelos organismos competentes sobre este tema oferecem orientações sobre a colheita e retenção de amostras de referência de matérias-primas, de material de embalagem de produtos acabados e retenção de amostras de produtos acabados. Estas directrizes incluem também orientações sobre a colheita e retenção de amostras de medicamentos de importação e distribuição paralela. As amostras são retidas com vista a satisfazer dois objectivos: primeiro, para fornecer uma amostra para testes analíticos; segundo, para fornecer uma amostra do produto totalmente acabado. As amostras dividem-se em duas categorias: amostras de referência e amostras de retenção. Amostras de referência são amostras de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou de produtos acabados que são armazenados com o propósito de serem analisados em caso de necessidade durante o prazo de validade do lote em questão. Devem ser mantidas em casos onde haja estabilidade, amostras de referência de etapas intermédias críticas (por exemplo, aquelas que exigem testes analíticos e libertação) e que se encontrem fora do controlo do fabricante. Amostras de retenção correspondem a uma amostra de uma unidade totalmente embalada a partir de um lote de produto acabado. São armazenadas para propósitos de identificação. Por exemplo, apresentação, embalagem, rotulagem, folheto informativo para o doente, número de lote, data de validade, em caso de ser necessário durante o prazo de validade do lote em questão. Pode haver circunstâncias excepcionais em que este requisito pode ser satisfeito sem retenção de amostras duplicadas, por exemplo onde pequenas quantidades de um lote são embaladas para diferentes mercados ou na produção de medicamentos muito caros. Para produtos acabados, em muitos casos a amostra de referência e de retenção serão apresentadas de forma idêntica, ou seja, como unidades totalmente embaladas. Em tais circunstâncias, as amostras de referência e de retenção podem ser consideradas permutáveis. As amostras de referência e de retenção servem como um registo do lote de matérias-primas e do produto acabado e podem ser avaliadas em caso de uma reclamação

que diga respeito à qualidade da forma e dosagem de uma consulta relativa ao cumprimento da AIM, de uma consulta de rotulagem/ embalagem ou de um relatório de farmacovigilância. Os registos de rastreabilidade das amostras devem ser mantidos e estarem disponíveis para consulta pelas autoridades competentes (European Commission, 2005), (PIC/ S, 2013).

Para mais informações poderá consultar o Anexo XXIV do Suplemento relativo às directrizes de BPF específicas, a serem seguidas na CE/ EEE.

2.18. Gestão de Risco da Qualidade

No que diz respeito às orientações sobre a Gestão de Risco da Qualidade foi elaborado o documento ICH Q9 que contém as directrizes relativo às BPF a serem seguidas neste âmbito. Este documento foi desenvolvido, no âmbito do Grupo de Trabalho de Especialistas do ICH e tem sido sujeito a consulta, pelas partes reguladoras, de acordo com o processo ICH. Foi adoptado, pelo Comité Directivo do ICH na Etapa 4 do processo ICH, a 9 de Novembro de 2005. Na Etapa 4 do processo, a versão final foi recomendada para aprovação dos órgãos reguladores da UE, EUA e Japão, sendo publicado pela UE, na *web site* da EMA com uma nota explicativa, em Janeiro de 2006, emitido como EXT/ 24235/ 2006, incluindo-se na Parte III do Volume 4 do Eudralex. Foi publicado pelos EUA, em Registo Federal, a 2 de Junho de 2006, como Volume 71, nº 106, p. 32105-6 e adoptado pelo MHLW, em Setembro de 2006, como Notificação n.º 0901004. Esta directriz fornece especificamente princípios e exemplos de ferramentas da Gestão de Risco da Qualidade que pode ser aplicado para todos os aspectos da qualidade farmacêutica, incluindo o desenvolvimento, fabrico, distribuição e processos de inspecção e submissão/ revisão de todo o ciclo de vida das substâncias, medicamentos, produtos biológicos e biotecnológicos, incluindo o uso de matérias-primas, solventes, excipientes, embalagens, e materiais de rotulagem, que permitem decisões mais eficazes e consistentes baseados no risco, quer por reguladores ou pela Indústria. Não se destina a criar novas expectativas além dos requisitos em vigor. O propósito desta directriz é oferecer uma abordagem sistemática da Gestão de Risco da Qualidade e serve como base ou recurso, independente, que apoia outros documentos referentes à qualidade do ICH e complementa as práticas existentes de qualidade, requisitos, normas e directrizes no âmbito da Indústria Farmacêutica e ambiente regulatório, permanecendo assim em carácter opcional (ICH, 2005), (ICH, 2003), (ICH Expert Working Group, 2005), (EMA, 2011), (ICH/ U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, 2006), (PIC/ S, 2013).

A Gestão de Risco da Qualidade pode ser aplicada não apenas em ambiente de fabrico, mas também em conexão com o desenvolvimento farmacêutico e preparação da

parte de qualidade dos dossiers de AIM. As orientações também se aplicam às autoridades reguladoras no campo da avaliação farmacêutica da parte da qualidade do dossier de AIM, inspecções das BPF e tratamento de suspeitas da existência de defeitos na qualidade (ICH Expert Working Group, 2008), (EMA, 2011), (PIC/ S, 2013), (ICH/ U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, 2006).

A importância dos sistemas de qualidade tornou-se reconhecida pela Indústria Farmacêutica e é claro que a Gestão de Risco da Qualidade é um componente valioso de um Sistema de Qualidade eficaz. Compreende-se que o risco é definido como uma combinação da probabilidade de ocorrência de danos e da gravidade desses mesmos danos. Contudo, alcançar um entendimento comum da aplicação da gestão de risco entre os diversos intervenientes é difícil porque cada parte interessada pode distinguir diferentes danos potenciais, colocando uma probabilidade diferente em cada dano ocorrido e atribuem diferentes gravidades a cada dano (ICH Expert Working Group, 2008), (EMA, 2011), (PIC/ S, 2013), (ICH/ U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, 2006).

Em relação aos medicamentos, embora haja diversos intervenientes, incluindo doentes, médicos, governo e Indústria, a protecção do paciente através da administração do risco da qualidade, deve ser considerada de importância primordial (EMA, 2011).

O fabrico e o uso de medicamentos, incluindo os seus componentes, implicam necessariamente algum grau de risco. O risco para a sua qualidade é apenas um componente do risco total. É importante compreender que a qualidade do produto deve ser mantida durante todo o ciclo de vida do mesmo, de forma a que os atributos importantes para a qualidade dos medicamentos permaneçam consistentes com os utilizados nos estudos clínicos. Uma abordagem de uma eficaz Gestão de Risco da Qualidade pode garantir uma qualidade mais elevada ao medicamento para o doente, fornecendo um meio pró-activo para identificar e controlar possíveis problemas de qualidade durante o desenvolvimento e fabrico. Além disso, o uso da Gestão de Risco da Qualidade pode melhorar a tomada de decisões, caso surja um problema relativo à qualidade. Uma eficaz Gestão de Risco da Qualidade pode facilitar uma melhor e mais informada tomada de decisões, pode fornecer agentes reguladores com maior garantia de uma empresa capaz de lidar com os potenciais riscos e pode afectar benéficamente a extensão e nível da fiscalização regulatória directa (EMA, 2011), (ICH Expert Working Group, 2005), (ICH/ U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, 2006), (PIC/ S, 2013).

Nem sempre é necessário e apropriado o uso informal dos processos de gestão de risco (utilizando ferramentas e ou procedimentos internos reconhecidos, como por exemplo, procedimentos operacionais padrão). A utilização informal de processos de gestão de risco (uso empírico de ferramentas e/ ou procedimentos internos) pode também ser considerada

aceitável. O uso adequado da Gestão de Risco da Qualidade não dispensa a obrigação da Indústria estar em cumprimento com os requisitos regulamentares e não substitui a comunicação entre a Indústria e os agentes reguladores. Os princípios primários da Gestão de Risco da Qualidade são: avaliação do risco da qualidade deve ser baseado em conhecimento científico e estar vinculada à protecção do doente; o nível de esforço, formalidade e documentação do processo da Gestão de Risco da Qualidade deve ser proporcional com o nível de risco; deve ser dinâmico, interactivo e receptivo para mudar; a capacidade para a melhoria e aperfeiçoamento contínuo devem ser incorporados no processo da Gestão de Risco da Qualidade (EMA, 2011), (ICH Expert Working Group, 2005), (PIC/ S, 2013).

Como processo sistemático, avalia, controla, comunica e revê os riscos para a qualidade de medicamentos durante todo o ciclo de vida destes (EMA, 2011), (ICH Expert Working Group, 2005).

No Anexo XXV do Suplemento está descrito um modelo para a Gestão de Risco da Qualidade, proposto pela directriz Q9 do ICH. É de referir que outros modelos podem ser usados.

CONCLUSÃO

Pode verificar-se que tem havido uma grande preocupação por parte de todos os intervenientes, em todo o processo de fabrico de medicamentos, na constante actualização e aplicação das directrizes de BPF de medicamentos para uso humano, com base em novas técnicas e métodos, que provaram ser mais benéficas, para todo o processo de fabrico e que assim, proporcionam melhor qualidade, segurança e eficácia destes e, por conseguinte, melhor qualidade na saúde de cada indivíduo. É visível através da elaboração e actualização destas orientações, um envolvimento cada vez maior por parte das organizações e instituições, quer de carácter público ou privado, das autoridades reguladoras e da Indústria Farmacêutica, para se alcançar uma maior harmonização das directrizes de BPF de medicamentos para uso humano, a serem aplicadas em cada país. Tais directrizes são benéficas não apenas, para a qualidade de saúde de cada indivíduo, mas também para a Indústria que produz os medicamentos, melhorando as opções existentes para o consumidor final e assim alargando a qualidade do mercado. Para serem alcançados todos estes parâmetros é necessário que os fabricantes tenham consciência da importância de uma boa aplicação e gestão destas orientações, estando cientes das suas responsabilidades relativamente ao processo de fabrico de medicamentos. Torna-se assim importante ter um sistema eficaz de Controlo da Qualidade e de Gestão de Risco da Qualidade. O controlo e fiscalização das orientações de BPF é de relevância maior, quer realizado por pessoal dentro da própria empresa fabricante, quer por intervenientes externos, com tais responsabilidades. É de salientar a importância de haver uma organização e gestão muito boa de todos os recursos humanos e de haver pessoal qualificado e motivado, consciente das suas responsabilidades. Para as pessoas envolvidas neste processo de fabrico, todo o trabalho e busca pelas melhores técnicas e métodos a serem aplicadas como BPF, que beneficiam a eficácia, segurança e qualidade do produto e assim fornecem a prestação de um serviço de qualidade em saúde, traz um maior prazer e satisfação no desempenho das suas funções.

Assim é necessário manter e não regredir nos esforços realizados, que proporcionaram chegar a este patamar de BPF e é necessário continuar a ultrapassar barreiras e metas, para que cada vez mais estas orientações de BPF se traduzam numa melhoria cada vez maior no processo de fabrico de medicamentos para uso humano e assim, atingir-se uma cada vez melhor saúde e, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida de cada indivíduo e assim da sociedade em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- EMA. (1995 - 2013). *European Medicines Agency: Science Medicines Health*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de EMA - An agency of the European Union: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42
- EMA. (1995 - 2013). *International-standard organisations*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de EMA - An agency of the European Union: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000227.jsp&mid=WC0b01ac05801df740
- EMA. (1995 - 2013). *National competent authorities (human)*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp&mid=WC0b01ac0580036d63
- EMA. (1995 - 2013). *Regulaors outside the UE - United States*. Obtido em 2 de Março de 2013, de Portal de EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/document_listing/document_listing_000228.jsp&mid=WC0b01ac058003176e
- EMA. (1995 - 2013). *Regulators outside the European Union*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000214.jsp&mid=WC0b01ac058003176d
- EMA. (1995 - 2013). *The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de EMA - An agency of the European Union: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000470.jsp&mid=WC0b01ac05801f0a08
- EMA. (1995 - 2013). *What we do*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42
- EMA. (1995-2013). *Legal foundation*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de EMA - An agency of the European Union: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000127.jsp&mid=WC0b01ac0580029320

- EMA. (1 de March de 2001). Note for Guidance on Parametric Release. *Committee for Proprietary Medicinal Products*. London, England - UK.
- EMA. (2011). Quality Risk Management (ICH Q9). *EMA/INS/GMP/79766/2011*. London.
- European Comission. (2001). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15 - Qualification and Validation. In E. Directorate-General, *Eudralex* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2001). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 16 - Certification by a Qualified Person and Batch Release. In E. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2001). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 17 - Parametric Release. In E. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2005). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 19 - Reference and Retention Samples. In E. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2005). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Complaints and Product Recall. In E. C.-E. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2005). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Quality Control. In E. C.-E. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2008). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products. In E. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2008). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 3 - Manufacture of

Radiopharmaceuticals. In E. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.

- European Comission. (2008). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 7 - Manufacture of Herbal Medicinal Products. In E. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2010). EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 14 - Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma. In H. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2010). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 11 - Computerised Systems. In H. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2010). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 13 - Investigational Medicinal Products. In E. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2010). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 6 - Manufacture of Medicinal Gases. In E. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2010). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Documentation. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Documentation* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2010). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Introduction. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use* (Vol. 4, pp. 1-3). Brussels.
- European Comission. (2010). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Part II: Basic Requirements for

- Active Substances used as Starting Materials. In E. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Comission. (2012). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 2 - Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use. In H. a. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
 - European Comission. (2012). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Outsourced Activities. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4, p. Brussels).
 - European Comission. (2013). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Personnel. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4, pp. 1-5). Brussels.
 - European Comission. (2013). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Pharmaceutical Quality System. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4, pp. 1-8). Brussels.
 - European Comission. (s.d.). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 10 - Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation. In *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
 - European Comission. (s.d.). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 12 - Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products. In *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
 - European Comission. (s.d.). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 8 - Sampling of Starting and Packaging Materials. In *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels.
 - European Comission. (s.d.). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 9 - MManufacture of

Liquids, Creams and Ointments. In *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.

- European Commission. (s.d.). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Premises and Equipment. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4). Brussels.
- European Commission. (s.d.). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Production. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4, pp. 43-49). Brussels.
- European Commission. (s.d.). EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Self Inspection. In E. C.-H. Directorate-General, *Eudralex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 4, p. 59). Brussels.
- FDA . (12 de Abril de 2013). *FDA - FDA's International Posts: Improving the Safety of Imported Food and Medical Products*. Obtido em 20 de Maio de 2013, de FDA - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm185769.htm#TheEuropeOffice>
- FDA . (6 de Maio de 2013). *FDA - How is FDA organized?* Obtido em 20 de Maio de 2013, de FDA- U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194884.htm>
- FDA. (2009). Part 11 - Electronic Records; Electronic Signatures. In *Code of Federal Regulations, Food and Drugs, Title 21* (Vol. 1, pp. 122-125). Washington, EUA: Special Edition of the Federal Register.
- FDA. (2009). Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Subpart J - Complaint files. In *Code of Federal Regulations, Food and Drugs, Title 21* (Vol. 4). Washington, EUA: Special Edition of the Federal Register.
- FDA. (2009). Part 211 Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals, Subpart B - Organization and Personnel. In *Code of Federal Regulations, Food and Drugs, Title 21* (Vol. 4, pp. 141-142). Washington, EUA: Special Edition of the Federal Register.

- FDA. (6 de Agosto de 2010). *¿Cuándo y por qué se creó la FDA?* Obtido em Maio de 2013, de Portal de FDA - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/EnEspanol/ucm214747.htm>
- FDA. (18 de Agosto de 2010). *FDA - What is the difference between the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), FDA regulations, and FDA guidance?* Obtido em Maio de 2013, de Portal de FDA - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194909.htm>
- FDA. (12 de Agosto de 2011). *FDA - Information for Consumers (Drugs)/ CDER: The Consumer Watchdog for Safe and Effective Drugs.* Obtido em 20 de Maio de 2013, de FDA - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143462.htm>
- FDA. (2013). *21 CFR 210 - Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General.* Obtido em Maio de 2013, de Portal de FDsys: GPO's Federal Digital System: <http://www.gpo.gov/fdsys/search/pagedetails.action?collectionCode=CFR&searchPath=Title+21%2FChapter+I%2FSubchapter+C%2FPart+211&granuleId=CFR-2009-title21-vol4-part210&packageId=CFR-2009-title21-vol4&oldPath=Title+21%2FChapter+I%2FSubchapter+C%2FPart+210&>
- FDA. (Maio de 2013). *About the Center for Drug Evaluation and Research.* Obtido em Maio de 2013, de Portal de U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/default.htm>
- FDA. (6 de Maio de 2013). *FDA - FDA Fundamentals.* Obtido em 20 de Maio de 2013, de FDA - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm192695.htm>
- FDA. (6 de Maio de 2013). *FDA - What does FDA do?* Obtido em 20 de Maio de 2013, de FDA - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194877.htm>
- FDA. (6 de Maio de 2013). *What does FDA inspect?* Obtido em 20 de Maio de 2013, de Portal de FDA - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194888.htm>
- ICH. (10 de Novembro de 2000). *ICH Quality Guidelines, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients.* Obtido em 1 de Maio de 2013,

de Portal de ICH Organization:
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

- ICH. (2003). Final Concept Paper - Q9: Quality Risk Management.
- ICH. (9 de Novembro de 2005). *ICH Quality Guidelines, Quality Risk Management Q9*. Obtido em 3 de Maio de 2013, de Portal de ICH Organization: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- ICH. (4 de June de 2008). *ICH Quality Guidelines, Pharmaceutical Quality System Q10*. Obtido em Maio de 1 de 2013, de Portal de ICH Organisation: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- ICH. (2013). *ICH Organization*. Obtido em 2 de Abril de 2013, de Portal do ICH Organization: <http://www.ich.org/about/vision.html>
- ICH Expert Working Group. (2000). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. *ICH Q7A*.
- ICH Expert Working Group. (2005). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9 . *ICH Q9*.
- ICH Expert Working Group. (2008). ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System. *ICH Q10*.
- ICH. (s.d.). *Topics under Harmonisation - Radiopharmaceuticals*. Obtido em 3 de Maio de 2013, de Portal de ICH Organization: <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup/gcc/topics-under-harmonisation/article/radiopharmaceuticals.html>
- ICH/ U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER. (2001). Guidance for Industry - Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. *ICH Q7A*.
- ICH/ U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER. (2006). Guidance for Industry - Q9 Quality Risk Management. *ICH Q9*.
- PIC/ S. (2007). *Recomendation on Guidance on Parametric Release*. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Geneva: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (26 de Setembro de 2012). *Informations générales*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de PIC/ S Organization: http://www.picscheme.org/pdf/PS_INF_71_2012_PICS_presentation_francais_septembre_2012.pdf

- PIC/ S. (21 de Dezembro de 2012). *Members & Partners*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de PIC/ S Organization: <http://www.picscheme.org/members.php>
- PIC/ S. (26 de Setembro de 2012). *PS INF 72 2012 PICS presentation espanol sept 2012*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de PIC/ S Organization: http://www.picscheme.org/pdf/PS_INF_72_2012_PICS_presentation_espanol_sept_2012.pdf
- PIC/ S. (2013). Annex 1 - Manufacture of sterile medicinal products. In P. C.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*. Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 10 - Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 64-65). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 11 - Computerised systems. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 66-70). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 12 - Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 71-77). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 13 - Manufacture of investigational medicinal products. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 78-92). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 14 - Manufacture of products derived from human blood or human plasma. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 93-98). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 15 - Qualification and Validation. In P. I.-o. Pharmaceutical Investigation Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 99-106). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 17 - Parametric release. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 108-110). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.

- PIC/ S. (2013). Annex 19 - Reference and Retention Samples. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 112-116). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 2 - Manufacture of biological medicinal products for human use. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 19-24). Geneva, Switzerland: PIC/ S Seretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 20 - Quality Risk Management. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 117-137). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 3 - Manufacture of radiopharmaceuticals. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 25-31). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 6 - Manufacture of Medicinal Gases. In *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 44-54). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 7 - Manufacture of herbal medicinal products. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 55-59). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 8 - Sampling of starting and packaging materials. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 60-61). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). Annex 9 - Manufacture of liquids, creams and ointments. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 62-63). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Complaints and Product Recall. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 41-42). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Contract Manufacture and Analysis. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 38-40). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Documentation. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 15-24). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.

- PIC/ S. (2013). PART I - Personnel. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 7-9). Geneva, Switzerland: PIC/S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Premises and Equipment. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (Vol. 3, pp. 11-14). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Production. In P. C.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 25-31). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Quality Control. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 32-37). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Quality Management. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (pp. 7-9). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART I - Self Inspection. In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (p. 43). Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (2013). PART II . In P. I.-o. Pharmaceutical Inspection Convention, *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*. Geneva, Switzerland: PIC/ S Secretariat.
- PIC/ S. (29 de Abril de 2013). PIC/ S. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal - PIC/ S - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: <http://www.picscheme.org/index.php>
- Technical Committee ISO/TC 209. (1999). *Cleanrooms and associated environments - Part 1: Classification of air cleanliness*. International Standard Organization, Geneva.
- Technical Committee ISO/TC 209. (2000). *Cleanrooms and associated controlled environments - Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1*. International Standard Organization, Geneva.
- U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CBER, ORA. (2004). *Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice*.

- U.S. Department of Health and Human Services: FDA, CDER, CVM, CBER. (2010). *Guidance for Industry - Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes*.
- U.S. Department of Health and Human Services: FDA, OC. (2007). *Guidance for Industry - Computerized Systems Used in Clinical Investigations*.
- WHO. (2007). *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection - Quality management in the drug industry* (2nd updated ed., Vol. 2). Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing in Publication Data.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. (2007). Annex 4 - Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. In *WHO Technical Report Series, No 941, Fifty-sixth report* (pp. 150-214). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (1992). Annex 1 - WHO Good manufacturing practices for biological products. In *WHO Technical Report Series, No 822* (pp. 20-30). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (1996). Annex 7 - Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans. In *WHO Technical Report, No 863, Thirty-fourth report* (pp. 97-108). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2003). Annex 3 - Guidelines on Good Manufacturing Practices for radiopharmaceutical products. In *WHO Technical Report Series, No 908, Thirty-seventh report* (pp. 26-35). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2005). Annex 2 - Good manufacturing practices: requirement for the sampling of starting materials (amendment). In *WHO Technical Report Series, No 929, Thirty-ninth report* (pp. 38-39). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2005). Annex 4 - WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related

- materials. In *WHO Technical Report Series, No 929, Thirty-ninth report* (pp. 61-93). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2006). Annex 3 - Supplementary guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines. In *WHO Technical Report Series, No 937, Fortieth report* (pp. 85-106). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
 - WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2010). Annex 2 - WHO good manufacturing practices for active pharmaceutical ingredients. In *WHO Technical Report Series, No 957, Forty-fourth report* (pp. 130-186). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
 - WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Self-inspection, quality audits and supplier's audits and approval. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (p. 112). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
 - WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Complaints, Product recalls. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (pp. 108-110). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
 - WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Contract production and analysis. In *WHO Technical Report series, N° 961, Forty-fifth report* (pp. 110-112). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
 - WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Documentation. In N. 9.-f. *WHO Technical Report Series*. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
 - WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Good practices in quality control. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (pp. 142-147). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.

- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Introduction. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (pp. 96-97). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Personnel; Training; Personal hygiene. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (pp. 114-119). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Premises, Equipment. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (pp. 119-125). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, Quality management in the medicines industry: philosophy and essential elements. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (pp. 103-107). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 4 - WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. In *WHO Technical Report Series, No 961, Forty-fifth report* (pp. 148-214). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2011). Annex 6 - WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In *WHO Technical Report Series, No. 961, Forty-fifth report*. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization.
- World Health Organization. (2007). *Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection* (2nd updated ed., Vol. 2). Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- World Health Organization. (2013). *WHO: Medicines - GMP Question and Answers*. Obtido em 2 de Maio de 2013, de Portal de WHO: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/index.html

