

CLASSIFICAÇÃO			RUBRICAS		EM CONTOS		REFERENCIA
ORGANICA	ECONOMICA	FUNC.	CP*DI*SD	CODIGO *A*	REFORÇOS OU INSCRIÇÕES	ANULAÇÕES	A AUTORIZAC. MINIS- TERIAL
05 01							
	07.00.00			AQUISICAO DE BENS DE CAPITAL			
	07.01.00			INVESTIMENTOS			
	07.01.08			MAQUINARIA E EQUIPAMENTO			
8.03.3	A			DOTACAO PROPRIA	7 500*	-	
TOTAL DO CAPITULO 05					8 000*	8 000*	
TOTAL DO MINISTERIO					631 963*	631 963*	

13.^a Delegação da Direcção-Geral da Contabilidade Pública, 13 de Dezembro de 1991. — O Director, *António dos Santos*.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Portaria n.º 42/92

de 23 de Janeiro

Um sistema de autorização de introdução no mercado de medicamentos garante a avaliação de todos os medicamentos existentes no mercado pelas autoridades competentes, que desta forma asseguram os padrões actuais de segurança, qualidade e eficácia.

Por outro lado, um sistema de autorização de fabrico garante que os produtos autorizados são apenas fabricados por titulares de uma autorização, cuja actividade é regularmente inspeccionada.

Nessa perspectiva e tendo igualmente presente a necessidade de eliminação de barreiras na comercialização de medicamentos, bem como de uniformização dos procedimentos em matéria de fabrico, a Comissão das Comunidades Europeias, através da Directiva n.º 91/356/CEE, de 13 de Junho, definiu os princípios e directrizes que devem nortear o fabrico de medicamentos para uso humano, amplamente desenvolvidos no Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos, elaborado e publicado por aquela Comissão e agora transposto para o direito interno português.

O Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos explica e pormenoriza os princípios em que deve assentar o fabrico de medicamentos, que servirão de quadro de referência quer para a apreciação dos pedidos de autorização de fabrico quer para as inspecções a efectuar às actividades dos fabricantes.

Além dos aspectos gerais do bom fabrico, o Guia incorpora normas suplementares sobre preparações estéreis, não necessariamente aplicáveis a todos os fabricantes.

É suposto que as exigências suplementares da autorização de fabrico relativas à segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos são sistematicamente respeitadas em todas as disposições tomadas pelo titular da autorização de fabrico.

A aplicação dos princípios deste Guia é, assim, recomendada para todos os processos de fabrico farmacêutico em grande escala, incluindo os efectuados nos hospitais.

É admissível que existam outros métodos capazes de atingirem os mesmos objectivos de qualidade, não se desejando que este Guia possa constituir um travão à

evolução de novas tecnologias e conceitos que dêem um nível de garantia de qualidade igual ou superior ao que se pretende com as presentes normas.

Considera-se a possibilidade de revisões periódicas destinadas a actualizar o que agora se regulamenta.

Como foi dito, este Guia foi aprovado pela Comissão das Comunidades Europeias e a sua adopção para Portugal insere-se num conjunto de medidas preconizadas para o sector farmacêutico que se pretende vigorem a partir de 1992, a fim de que as empresas produtoras, importadoras e exportadoras e a própria Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos se adaptem e reestruturarem face às exigências previsíveis do mercado interno de 1993.

Assim, nos termos da alínea a) do artigo 56.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro:

Manda o Governo, pelo Ministro da Saúde, o seguinte:

1.º É aprovado o Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos, anexo a esta portaria, que dela faz parte integrante.

2.º Este diploma estabelece os princípios e normas de bom fabrico de medicamentos de uso humano cujo fabrico está sujeito a autorização, nos termos do n.º 1 do artigo 54.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro.

3.º Os fabricantes devem assegurar que todos os processos de fabrico de medicamentos sujeitos a autorização de introdução no mercado se efectuem nos termos autorizados.

4.º Os fabricantes devem proceder à análise periódica dos respectivos métodos de fabrico, à luz dos progressos científicos e técnicos.

5.º Os fabricantes devem instituir e aplicar um sistema efectivo de garantia da qualidade farmacêutica que envolva a participação activa da gestão e do pessoal dos vários serviços em questão.

6.º No que respeita aos medicamentos importados de países terceiros, os importadores devem assegurar que os medicamentos foram fabricados por fabricantes autorizados e sujeitos a normas para o bom fabrico de medicamentos no mínimo equivalentes às determinadas pela Comunidade Económica Europeia.

Ministério da Saúde.

Assinada em 4 de Dezembro de 1991.

Pelo Ministro da Saúde, *Jorge Augusto Pires*, Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde.

Guia para o Bom Fabrico de Medicamentos

Introdução

A indústria farmacêutica dos Estados membros da CEE mantém padrões de garantia de qualidade no desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos. O sistema de autorizações de comercialização emitidas pelos Estados membros garante a avaliação de todos os medicamentos existentes no mercado pelas autoridades competentes, assegurando a sua correspondência aos padrões actualmente aceites em matéria de segurança, qualidade e eficácia. O sistema de autorizações de fabrico garante a fabricação dos produtos autorizados apenas por entidades titulares da respectiva autorização, cujas actividades são regularmente inspeccionadas pelas autoridades competentes.

Todos os fabricantes de medicamentos da CEE devem ser titulares de uma autorização de fabrico, quer esses medicamentos se destinem à venda na Comunidade quer à exportação.

A fim de incentivar a eliminação das barreiras ao comércio de medicamentos e favorecer a uniformização das decisões em matéria de autorização, a Comissão propôs e elaborou, com o apoio dos seus Estados membros, o Guia da CEE do Bom Fabrico de Medicamentos, documento que proporciona, em toda a Comunidade, uma base comum de garantia de um nível de qualidade na indústria farmacêutica.

Com o presente Guia, Portugal transpõe para o direito interno o Guia do Bom Fabrico de Medicamentos, a utilizar na avaliação dos pedidos de autorização do fabrico e nas inspecções aos fabricantes de medicamentos.

Este Guia explica, pormenorizadamente, os princípios do bom fabrico. Estes princípios e outras orientações mais detalhadas também se aplicam a todas as operações exigidas pela autorização referida no artigo 16.º da Directiva n.º 75/319/CEE.

Do mesmo modo se aplicam a todos os outros processos de fabrico farmacêutico em grande escala, tais como os efectuados nos hospitais, para a preparação de medicamentos destinados aos ensaios clínicos e à venda por grosso, se for caso disso.

Este Guia é composto por capítulos iniciados por um «Princípio». O capítulo 1, sobre «Gestão de qualidade», expõe o conceito fundamental de garantia de qualidade, tal como é utilizado no fabrico dos medicamentos. O «Princípio» enunciado no início de cada um dos capítulos seguintes sublinha os objectivos da garantia de qualidade desses capítulos e o texto pormenoriza os pontos importantes a considerar pelos fabricantes na aplicação desses princípios. A seguir à introdução aparece um glossário de algumas expressões utilizadas neste Guia.

Além dos aspectos gerais do bom fabrico abordados ao longo dos capítulos desta primeira edição, foram adicionadas linhas directivas sobre as preparações estérteis. A finalidade destas recomendações e das que forem posteriormente elaboradas sobre outros assuntos é fornecer informações suplementares sobre campos de actividade específicos que não são, necessariamente, os de todos os fabricantes.

Este Guia não trata dos aspectos de segurança do pessoal que trabalha na produção; tal matéria é orientada por outras disposições legislativas comunitárias ou nacionais.

Ao longo do Guia assumiu-se que as exigências da autorização de fabrico relativas à segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos são sistematicamente tidas em atenção, em todas as disposições tomadas pelo titular da autorização de fabrico, em matéria de produção, de controlo e de aprovação dos produtos para venda.

Este Guia foi redigido para substituir as recomendações ou os regulamentos nacionais já existentes em matéria de bom fabrico.

É admissível que existam outros métodos, para além dos descritos neste documento, capazes de atingirem os princípios de garantia de qualidade. Este Guia não deve, de modo algum, constituir um travão à evolução de novas tecnologias ou conceitos, desde que tenham sido reconhecidos e proporcionem um nível de garantia de qualidade pelo menos equivalente ao estabelecido neste documento.

Este Guia será regularmente revisto com vista à sua actualização.

GLOSSÁRIO

As definições dadas neste glossário correspondem às palavras que se empregam neste Guia. Estas palavras podem, evidentemente, ter outros significados noutros contextos.

Antecâmara — Espaço fechado, com duas ou mais portas, que se interpõe entre duas ou mais salas definindo, por exemplo, níveis de limpeza, com o propósito de controlar o fluxo de ar entre elas quando se pretende entrar numa das salas. As antecâmaras podem usar-se para pessoas ou materiais.

Calibração — Conjunto de operações que estabelecem, em condições especiais, a relação existente entre os valores indicados por um dado instrumento de medida ou sistema de medida ou valores representados por uma cêrcea ou qualquer outro material de medida e os correspondentes valores conhecidos de um padrão de referência.

Contaminação cruzada — Contaminação de uma matéria-prima ou de um produto por outro material ou produto.

Controlo em processo de fabrico — Verificações, efectuadas durante a produção, para controlar e, eventualmente, corrigir o processo, para que se assegure que o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas. O controlo do ambiente e do equipamento devem também ser considerados como fazendo parte do controlo em processo de fabrico.

Controlo de qualidade — V. Capítulo 1.

Devolução — Remessa ao fabricante ou ao distribuidor de um medicamento por um defeito de qualidade ou outro.

Documentação — V. Capítulo 4.

Embalagem — Todas as operações, incluindo o enchimento e a rotulagem, a que o produto a granel é sujeito para se transformar em produto final.

Nota. — O enchimento estéril não é, por via de regra, considerado como uma operação de embalagem. O produto é introduzido no seu recipiente primário e não na sua embalagem final.

Especificação — V. Capítulo 4.

Esterilidade — Esterilidade é a ausência de organismos vivos. As condições do ensaio de esterilidade estão expressas na *Farmacopeia Portuguesa*.

Fabricante — Detentor da autorização de fabrico a que se refere o artigo 16.º da Directiva n.º 75/319/CEE.

Fabrico — Todas as operações de compra de materiais e de produtos, produção, controlo de qualidade, aprovação ou não dos lotes, armazenagem, distribuição de medicamentos e controlos relacionados com estes actos.

Lote — Quantidade determinada de matéria-prima, material de embalagem ou produto fabricado, em processo ou série de processos, que se considera homogêneo.

Nota. — Para completar certas frases de fabrico, pode ser necessário dividir um lote em sublotos, que, mais tarde, serão juntos para formar um lote final homogêneo. Nos casos de fabrico contínuo, o lote pode corresponder a uma determinada fracção de produção caracterizada pela sua significativa homogeneidade.

Um lote em controlo de produto acabado, segundo a Directiva n.º 75/319/CEE, é «o conjunto de todas as unidades de uma forma farmacêutica feitas a partir de uma mesma massa inicial de matéria-prima, submetida à mesma série de operações de fabrico e a uma mesma esterilização, se for necessária. No caso de produção contínua, será o conjunto de todas as unidades fabricadas, num dado período de tempo».

Material de embalagem — Todo o material que se emprega na embalagem de um medicamento, excepto as embalagens exteriores para transporte ou remessas. O material de embalagem é considerado primário ou secundário, conforme está ou não em contacto com o medicamento.

Matéria-prima — Qualquer substância usada na produção de um medicamento, excluindo o material de embalagem.

Medicamento — Qualquer substância ou associação de substâncias, apresentada sob forma farmacêutica, para tratamento ou prevenção de doenças em seres humanos ou animais.

É igualmente considerada medicamento qualquer substância ou associação de substâncias que possa ser administrada a seres humanos ou animais, tendo em vista o diagnóstico médico ou a recuperação, correcção ou modificação de funções fisiológicas.

Número de lote — Combinação numérica ou alfanumérica que identifica especificamente um lote.

Procedimentos — Descrição das operações que se executam, descrição das precauções que devem ser tomadas e ainda as medidas que devem ser tomadas, directa ou indirectamente, no fabrico de medicamentos.

Produção — Todas as operações que envolvam a preparação de um medicamento, que vão desde a recepção dos materiais ao processamento e embalagem até se obter o produto final.

Produto acabado — Produto que já foi sujeito a todas as fases de produção, incluindo a de embalagem no seu recipiente final.

Produto a granel — Qualquer produto que tenha completado todas as operações de fabrico e que está pronto para ser submetido à embalagem final.

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

Qualificação — Conjunto de acções que se tomam para que o equipamento que se utiliza trabalhe correctamente e conduza aos resultados esperados.

Nota. — Os diferentes graus de controlo ambiental estão definidos nas normas suplementares para o fabrico de preparações estéreis.

A palavra «validação» é, algumas vezes, alargada para conter o conceito de qualificação.

Quarentena — Estado em que as matérias-primas, materiais de embalagem, produto intermédio, a granel ou final ficam isolados, fisicamente ou por outro sistema eficiente, enquanto aguardam a decisão da sua aprovação ou rejeição.

Reconciliação (confirmação) — Comparação que se faz entre a quantidade produzida ou usada e a quantidade teórica, tendo em conta a variação normal.

Recuperação — Introdução de todo ou parte de outros lotes, com a qualidade exigida, num outro lote, numa fase definida do seu fabrico.

Reprocessamento — Acção de retrabalhar o todo ou a parte de um lote de um produto, cuja qualidade não está aceitável, numa determinada fase da produção, com o fim de tornar essa qualidade aceitável, após uma ou mais operações.

Validação — Acção de provar que um dado procedimento, processo, equipamento, material, actividade ou sistema conduz aos resultados esperados e que estão de acordo com os princípios das práticas de bom fabrico (v. também «qualificação»).

Zona limpa — Área, com um controlo ambiental definido em partículas e contaminação microbiológica, que foi construída e é utilizada de modo a reduzir a entrada, a geração e a retenção de contaminantes na área.

exigências da autorização de comercialização e que os doentes que os utilizarem não correm riscos devido a uma segurança, a uma qualidade ou a uma eficácia duvidosas.

O cumprimento deste objectivo de qualidade é da responsabilidade da administração e exige não só a participação mas também o total empenhamento do pessoal, em muitos dos departamentos, a todos os níveis, dos fornecedores e dos distribuidores da empresa.

Para que se alcance a fiabilidade do objectivo de qualidade, deve ser implementado um sistema credível de garantia de qualidade que inclua as práticas de bom fabrico e, consequentemente, um controlo da qualidade. O sistema tem de ser amplamente documentado e a sua eficácia comprovada. O pessoal empenhado nesta área deve ser competente e em número suficiente, as instalações devem ser adequadas e suficientes, assim como o equipamento e os serviços de apoio.

Existem, além disto, responsabilidades para o detentor da autorização de fabrico e para a pessoa ou pessoas qualificadas:

1.1 — Os conceitos básicos de garantia de qualidade, das práticas de bom fabrico e do controlo de qualidade estão interligados e, como tal, serão descritos de modo a evidenciarem a sua importância na produção e controlo dos medicamentos.

Garantia de qualidade

1.2 — A garantia de qualidade é um conceito suficientemente envolvente para cobrir todos os pontos que, individual ou colectivamente, influenciam a qualidade de um produto. É um conjunto de acções organizadas que assegura que os medicamentos têm a qualidade exigida para o fim a que se destinam. Pode considerar-se que a garantia de qualidade engloba as práticas de bom fabrico, além de outros factores que ultrapassem o âmbito deste Guia.

Um sistema de garantia de qualidade adequado para o fabrico de medicamentos deve assegurar que:

- I) Os medicamentos sejam concebidos e preparados tendo em conta as exigências das práticas de bom fabrico e das boas práticas de laboratório;
- II) As operações de produção e controlo estejam perfeitamente especificadas e que sejam seguidas as práticas de bom fabrico;
- III) As responsabilidades das chefias estejam perfeitamente definidas;
- IV) Estejam obtidas as condições de fabrico, de fornecimento e de utilização de matérias-primas correctas e materiais de embalagem adequados;
- V) Todo o controlo a fazer nos produtos intermédios, os ensaios em processo e as validações sejam executados;
- VI) O produto final seja correctamente processado e verificado, de acordo com procedimentos definidos;
- VII) Nenhum medicamento seja vendido ou fornecido sem que uma pessoa qualificada tenha certificado que cada lote foi produzido e controlado de acordo com as exigências da autorização de comercialização ou outros regulamentos relevantes para a produção, controlo e aprovação de medicamentos;

CAPÍTULO 1

Gestão da qualidade

Princípio

O detentor da autorização de fabrico deve fabricar os medicamentos de modo a assegurar que são adequados para o fim que lhes é destinado, que cumprem as

- VIII) Existam condições adequadas para que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e manuseados, de modo que a qualidade seja mantida durante o seu prazo de validade;
- IX) Exista um procedimento para que haja auto-inspecções e auditorias de qualidade, periódicas, que comprovem a eficácia e a aplicação do sistema da garantia de qualidade.

Práticas de bom fabrico para medicamentos

1.3 — As práticas de bom fabrico são a parte da garantia de qualidade que assegura que os produtos são produzidos e controlados com padrões de referência adequados, conforme o que foi requerido na autorização de comercialização.

As práticas de bom fabrico dizem respeito não só à produção mas também ao controlo de qualidade, devendo obedecer às seguintes exigências básicas:

- I) Todos os processos de fabrico são rigorosamente definidos, sistematicamente verificados e capazes de produzirem medicamentos consistentes, com uma qualidade requerida e com o cumprimento das especificações estipuladas;
- II) Os passos do processo de fabrico considerados críticos e as mudanças significativas feitas no processo devem ser validados;
- III) Para que as práticas de bom fabrico sejam exequíveis, é necessário que:
 - a) O pessoal esteja adequadamente qualificado e treinado;
 - b) As instalações sejam adequadas e haja espaço;
 - c) Os serviços e o equipamento sejam convenientes;
 - d) Os materiais, os contentores e os rótulos sejam correctos;
 - e) Haja procedimentos e instruções adequados;
 - f) Haja armazenagem e transportes convenientes;
- IV) As instruções e os procedimentos devem ser escritos de uma forma pedagógica, clara, sem ambiguidades, referindo, especificamente, um assunto;
- V) Os operadores devem ser treinados a seguir correctamente os procedimentos;
- VI) Todos os registos a fazer durante o processo de fabrico devem sê-lo manualmente ou por equipamento com registadores ou por ambas as modalidades. Durante o fabrico deve ficar demonstrado que todos os passos exigidos por instruções ou procedimentos foram, de facto, executados e que as quantidades adicionadas e a qualidade de produtos são, na realidade, as que se esperava.

Qualquer desvio significativo deve ser sempre detalhadamente registado e investigado;
- VII) Todos os registos de fabrico de um lote e os registos da sua distribuição têm de ser cuidadosamente arquivados, de uma maneira organizada e de fácil acesso, de modo que se constitua uma história completa do lote;

VIII) Os pontos de distribuição e armazenagem devem minimizar os riscos de alteração da qualidade;

- IX) Deve haver um sistema que permita a recolha de qualquer lote de um produto nos pontos de venda e distribuição;
- X) Todas as reclamações recebidas do mercado devem ser cuidadosamente investigadas. Devem ser tomadas medidas apropriadas quanto aos produtos defeituosos e prevenir a repetição dos factos ocorridos.

Controlo de qualidade

1.4 — O controlo de qualidade é a parte das práticas de bom fabrico que trata da amostragem, especificações e ensaios. Trata também da organização, documentação e procedimentos que asseguram que nenhum dos materiais a utilizar no fabrico e que nenhum dos medicamentos aprovados para venda ou distribuição serão dispensados, até que a sua qualidade seja julgada satisfatória.

As exigências básicas do controlo de qualidade são as seguintes:

- I) Ter instalações adequadas, pessoal treinado, procedimentos aprovados e adequados para inspecção, amostragem, ensaio de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, produto a granel e produto acabado.
- Ter procedimentos para controlar o meio ambiente, de acordo com as exigências das práticas de bom fabrico;
- II) As amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermédios, produto a granel e produto acabado são colhidas por pessoal e métodos aprovados pelo controlo de qualidade;
- III) Os métodos de análise devem ser validados;
- IV) Tem de haver registos manuais e ou registos instrumentais que demonstrem que toda a inspecção, amostragem e ensaios executados foram, na realidade, feitos. Qualquer desvio tem de ser registado e rigorosamente investigado;
- V) O produto acabado tem de conter todas as matérias-primas activas, de acordo com a composição quantitativa e qualitativa, expressa na autorização de comercialização, e em conformidade com a pureza exigida. O produto acabado tem de estar contido num recipiente apropriado e correctamente rotulado;
- VI) Tem de haver registos dos resultados de inspecção e dos ensaios executados nas matérias-primas, material de embalagem, produto intermédio, produto a granel e produto final, garantindo que foram efectuados segundo as especificações estabelecidas.

Igualmente, tem de haver uma verificação da documentação relevante da produção e de qualquer desvio aos procedimentos expressos;
- VII) Nenhum lote de produção é aprovado para venda ou distribuição sem que haja uma certificação por pessoa qualificada, indicando

que está de acordo com as exigências da autorização de comercialização;

- VIII) Tem de haver amostras de referência, em quantidade suficiente, das matérias-primas e do produto contido na sua embalagem final, para posteriores exames, se forem necessários. O produto, quando embalado em recipientes excepcionalmente grandes, pode ser retido noutros mais adequados.

CAPÍTULO 2

Pessoal

Princípio

Para que se estabeleça e mantenha um sistema de garantia de qualidade eficiente e para que se fabriquem correctamente medicamentos, é preciso pessoal.

Pelas razões apontadas, este pessoal deve ser qualificado, e aqui reside a responsabilidade do fabricante. As responsabilidades individuais de cada um devem ser bem compreendidas e cada elemento deve ter uma descrição de funções.

Todo o pessoal deve estar consciente dos princípios das práticas de bom fabrico e todos devem ser treinados neste campo, desde o início e com continuidade. Não devem ser esquecidas as instruções de higiene, que são fundamentais para as tarefas que desempenham.

Generalidades

2.1 — O fabricante deve ter um número suficiente de pessoas com qualificações e experiência adequada. As responsabilidades atribuídas a cada indivíduo não devem ser tão amplas que possam pôr em risco a qualidade.

2.2 — O fabricante deve ter um organograma do seu pessoal. O pessoal a quem são pedidas responsabilidades deve ter as suas funções claramente definidas em descrições de funções.

As responsabilidades podem ser delegadas em pessoal suficientemente qualificado e capaz de as assumir. Nas responsabilidades relacionadas com as práticas de bom fabrico não deve haver desvios, lacunas ou situações duvidosas.

Pessoas fundamentais

2.3 — Numa fábrica são fundamentais duas entidades: o responsável pela produção e o responsável pelo controlo de qualidade. Se a nenhum deles foram atribuídas as responsabilidades dos deveres descritos no artigo 22.º da Directiva n.º 75/319/CEE, há que nomear uma ou mais pessoas qualificadas para esse fim, que, na legislação portuguesa já existente, corresponde ao director técnico.

Os lugares fundamentais devem ser preenchidos por pessoal a tempo inteiro. Os responsáveis pela produção e pelo controlo de qualidade devem ser independentes um do outro. Nas grandes organizações pode ser necessário delegar algumas das funções descritas nos n.ºs 2.5, 2.6 e 2.7.

2.4 — Os deveres da pessoa qualificada estão detalhadamente descritos no artigo 22.º da Directiva n.º 75/319/CEE e podem ser resumidos no seguinte:

- a) Para os medicamentos fabricados na Comunidade Económica Europeia, uma pessoa qualificada deve assegurar que cada lote produzido foi analisado e inspeccionado, de acordo com as directivas e a autorização de comercialização (*);
- b) Por cada lote de um medicamento importado e produzido fora da Comunidade Económica Europeia, uma pessoa qualificada deve assegurar que esse lote foi submetido no país importador aos ensaios especificados no parágrafo 1 (b) do artigo 22.º;
- c) Por cada lote de produção, uma pessoa qualificada deve certificar, por escrito, quais as operações que foram executadas, confirmando também que o lote satisfaz as exigências do artigo 22.º

As pessoas responsáveis por estes deveres devem ter as qualificações requeridas pelo artigo 23.º da mesma directiva e devem também estar continuamente à disposição do detentor da autorização de fabrico para que possam cumprir as suas responsabilidades. Estas podem ser delegadas, mas sempre noutra pessoa qualificada.

2.5 — O responsável pelo departamento de produção tem as seguintes responsabilidades:

- I) Assegurar que os produtos são fabricados e armazenados de acordo com documentação apropriada, de modo a obter a qualidade pretendida;
- II) Aprovar as instruções que se referem às operações de produção e assegurar que são rigorosamente executadas;
- III) Assegurar que os registos de produção são avaliados e assinados por uma pessoa autorizada antes de serem enviados ao departamento de controlo de qualidade;
- IV) Verificar a manutenção do seu departamento, das instalações e do equipamento;
- V) Assegurar que as validações exigidas são efectuadas;
- VI) Assegurar que a formação inicial e contínua do seu pessoal é efectuada e está de acordo com as necessidades.

2.6 — O responsável pelo departamento de controlo de qualidade tem as seguintes responsabilidades:

- I) Aprovar e rejeitar, de acordo com as circunstâncias, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os produtos intermédios, o produto a granel e o produto acabado;
- II) Avaliar os registos de produção;
- III) Assegurar que todos os ensaios necessários foram efectuados;

(*) De acordo com a Directiva n.º 75/319/CEE e o parecer (caso n.º 247/81) do Tribunal de Justiça das Comunidades Europeias, os medicamentos adequadamente controlados na CEE por uma pessoa qualificada não necessitam de ser controlados ou verificados novamente por outro Estado membro da Comunidade.

- IV) Aprovar as especificações, planos de amostragem, métodos de análise e outros procedimentos de controlo de qualidade;
- V) Aprovar e controlar os analistas a contrato;
- VI) Verificar a manutenção do seu departamento, das instalações e do equipamento;
- VII) Assegurar que as validações são executadas;
- VIII) Assegurar que a formação inicial e contínua do seu pessoal é efectuada e está de acordo com as necessidades.

No capítulo 6 estão resumidos outros deveres do controlo de qualidade.

2.7 — Os responsáveis pela produção e pelo controlo de qualidade têm também responsabilidades mistas em relação à qualidade e em relação aos regulamentos nacionais. São elas as seguintes:

- A autorização de procedimentos escritos e outros documentos e as suas revisões;
- Estabelecer e controlar o ambiente, de acordo com as necessidades das zonas de fabrico;
- Higiene da fábrica;
- Processos de validação;
- Treino de pessoal;
- Aprovar e estabelecer as condições para os fornecedores de materiais;
- Aprovar e estabelecer as condições para os fabricantes por contrato;
- O arquivo de registos;
- A verificação da conformidade com as práticas de bom fabrico;
- A inspecção, a investigação e a amostragem destinada ao controlo dos factores que possam afectar a qualidade do produto.

Formação

2.8 — O fabricante deve providenciar para que o pessoal afecto às áreas de produção e controlo de qualidade (técnico, de manutenção e de limpeza) ou ainda pessoal com tarefas que possam interferir na qualidade receba a devida formação.

2.9 — Paralelamente à formação básica sobre a teoria e a prática do bom fabrico, o pessoal recentemente recrutado deve ser treinado nas tarefas de que vai ser incumbido. Deve também ser dada formação contínua e os resultados práticos devem ser periodicamente avaliados.

Deve haver programas de formação aprovados, quer pelo responsável da produção quer pelo responsável do controlo de qualidade. Deve manter-se um arquivo das acções de formação.

2.10 — Deve haver formação específica para o pessoal que trabalhe em zonas onde a contaminação deve ser evitada, tais como zonas limpas e em áreas onde se trabalha com produtos muito activos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes.

2.11 — Devem ser evitados visitantes e pessoas não treinadas dentro das áreas de produção e de controlo de qualidade. Em casos que não seja possível evitar, essas pessoas devem receber instruções de higiene pessoal, vestir roupa adequada e ser estritamente vigiadas.

2.12 — O conceito de garantia de qualidade e todas as medidas capazes de melhorarem a sua compreensão e implementação devem ser largamente discutidos em todas as sessões de formação.

Higiene pessoal

2.13 — Devem ser estabelecidos programas detalhados de higiene, adaptados às diferentes necessidades da fábrica. Os programas devem incluir procedimentos relativos à conservação da saúde, práticas de higiene e vestuário do pessoal. Estes procedimentos devem ser bem compreendidos e seguidos rigorosamente por cada uma das pessoas que trabalhe na produção e no controlo de qualidade.

Devem ser promovidos pela administração fabril programas de higiene e ser largamente difundidos nas sessões de formação.

2.14 — Todo o pessoal, após o seu recrutamento, deve ser sujeito a um exame médico. É da responsabilidade do fabricante assegurar que as condições sanitárias sejam tão importantes como os conhecimentos técnico-práticos do empregado. Deve assegurar-se de que, após o primeiro exame médico, o empregado seja examinado sempre que a saúde e o trabalho o exijam.

2.15 — Devem ser tomadas providências para que o pessoal portador de doenças infecto-contagiosas ou com feridas abertas nas partes expostas do corpo não trabalhe na produção de medicamentos.

2.16 — Todo o pessoal que entre nas áreas de produção deve usar vestuário protector adequado ao trabalho que ali se está a efectuar.

2.17 — É expressamente proibido guardar nas áreas de produção ou nos armazéns alimentos, bebidas e medicamentos, para uso pessoal ou não.

De uma maneira geral, quaisquer práticas que afectem a higiene das áreas de produção ou outras onde o produto possa ser afectado devem ser proibidas.

2.18 — Deve ser evitado o contacto directo das mãos do operador não só com o produto mas também com as partes do equipamento que o vão contactar.

2.19 — O pessoal deve ser instruído na lavagem frequente das mãos.

2.20 — As exigências específicas para o fabrico de produtos especiais, como, por exemplo, preparações estéreis, estão expressas nas «Normas suplementares».

CAPÍTULO 3

Instalações e equipamento

Princípio

As instalações e o equipamento devem estar localizados e devem ser concebidos, construídos e adaptados às operações que ali vão ser executadas. A concepção e a implantação devem ter como objectivo minimizar os erros, permitir uma limpeza e uma manutenção fáceis, evitar a contaminação cruzada, evitar a poeira e a sujidade e, de um modo geral, evitar todo e qualquer efeito adverso para o produto.

Instalações

Generalidades

3.1 — As instalações devem situar-se num ambiente que não apresente riscos de contaminação das matérias-primas e dos produtos.

3.2 — As instalações devem ser cuidadosamente mantidas em bom estado de conservação, para que não haja o mínimo risco de interferirem na qualidade dos produtos. Quando as circunstâncias o exigirem, devem ser cuidadosamente limpas e desinfectadas, segundo procedimentos detalhados e escritos.

3.3 — A luz, a temperatura, a humidade e a ventilação devem ser apropriadas e não afectar, directa ou indirectamente, o produto, as operações fabris, a armazenagem ou a eficiência do equipamento.

3.4 — As instalações devem ser concebidas e equipadas de modo a estarem protegidas da entrada de insectos ou de outros animais.

3.5 — Devem existir regras para evitar a entrada de pessoas estranhas à fábrica. Deve haver um controlo muito rigoroso de acesso às áreas de produção, controlo de qualidade e armazenagem por pessoas que não lhes são afectas.

Área de produção

3.6 — De modo a minimizar o risco de acidentes graves para a saúde devidos à contaminação cruzada, deve haver instalações destinadas em exclusivo à produção de produtos altamente sensibilizantes, como, por exemplo, penicilinas ou preparações biológicas a partir de organismos vivos. A produção de certos antibióticos, certas hormonas, citotóxicos, produtos altamente activos e produtos não medicamentosos não deve ser feita nas mesmas instalações. Em casos excepcionais poder-se-ão utilizar as mesmas instalações, em sistema de campanha, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as necessárias validações. A produção de pesticidas e herbicidas é expressamente proibida em instalações onde se fabriquem produtos medicinais.

3.7 — As instalações devem, de preferência, ser dispostas de modo a permitir que as operações sigam uma sequência lógica de fabrico ou de níveis de limpeza.

3.8 — A adequação das áreas de trabalho e das áreas de armazenagem, durante o processo, devem permitir um posicionamento ordenado e lógico dos equipamentos e dos materiais, de modo a minimizar riscos de confusão, riscos de contaminação cruzada ou de omissão ou de aplicação errada de qualquer fase de fabrico ou controlo.

3.9 — Nas zonas onde haja matérias-primas, produto intermédio ou a granel e material de embalagem primário expostos ao meio ambiente, as superfícies interiores da sala (tecto, paredes e chão devem ser lisas, livres de fendas ou juntas abertas, facilmente desinfectadas, quando necessário).

3.10 — A tubagem, cabos eléctricos, interruptores, pontos de ventilação e outros serviços devem ser embutidos e de fácil limpeza. Sempre que possível, a manutenção deve ser feita por corredores ou pisos técnicos.

3.11 — Os esgotos devem ter dimensões e sifões adequados. Devem evitar-se caleiras mas, se forem imprescindíveis, devem ser superficiais e de fácil limpeza e desinfecção.

3.12 — As áreas de produção devem ser eficientemente ventiladas, com sistemas de controlo de temperatura e, se necessário, de humidade e filtração, de acordo com a necessidade dos produtos trabalhados.

3.13 — A pesagem de matérias-primas deve ser feita em salas separadas, preparadas para esse fim.

3.14 — Sempre que houver o risco de se provocarem poeiras, como, por exemplo, durante a amostragem, pesagem, mistura e outras operações de processamento e embalagem de pós, há que tomar precauções especiais para evitar contaminações cruzadas e conseguir uma limpeza fácil.

3.15 — As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser concebidas de modo a evitar misturas e contaminações cruzadas.

3.16 — As áreas de produção devem ser bem iluminadas principalmente nos pontos onde exista equipamento de controlo que necessita de ser lido.

3.17 — O controlo em processo pode ser feito nas áreas de produção, desde que não represente qualquer risco para a operação.

Áreas de armazenagem

3.18 — Os armazéns devem ter capacidade suficiente para uma arrumação organizada dos diversos tipos de materiais e produtos: matérias-primas, produtos intermédios, a granel e final, em quarentena, aprovados para venda ou distribuição, rejeitados, devolvidos e resultantes de eventuais recolhas.

3.19 — Os armazéns devem ser concebidos e preparados para assegurarem boas condições de armazenagem, isto é, devem ser limpos, secos e ter a temperatura dentro dos limites aceitáveis. Se forem exigidas condições especiais de humidade e temperatura, estas devem ser providenciadas e, por outro lado, devem também ser verificadas e controladas.

3.20 — Os cais de recepção e despacho devem proteger os materiais e os produtos do tempo. As zonas de recepção devem ser concebidas e preparadas para que os materiais ou contentores possam ser convenientemente limpos, antes de entrarem no armazém.

3.21 — As zonas de quarentena devem ser bem marcadas, separadas das outras e ter um acesso restrito e só a pessoal autorizado. Em vez de salas pode haver outros sistemas, como, por exemplo, gaiolas, desde que sejam igualmente seguras.

3.22 — Deve haver uma zona separada para a amostragem de matéria-prima. As colheitas devem ser feitas de modo a evitar qualquer contaminação e a contaminação cruzada.

3.23 — Deve também haver zonas separadas para guardar o material rejeitado e devoluções de rotina e de recolhas.

3.24 — Os produtos extremamente activos ou tóxicos devem ser mantidos em cofres ou áreas de segurança.

3.25 — O material de embalagem impresso deve também ser armazenado em áreas de segurança, para evitar possíveis misturas.

Áreas de controlo de qualidade

3.26 — As áreas de controlo de qualidade devem estar separadas das áreas de produção. Havendo laboratórios para controlo biológico, microbiológico ou de radioisótopos, cada um deles deve existir em separado.

3.27 — Os laboratórios de controlo de qualidade devem ser concebidos para os tipos de ensaio a que se destinam. Deve haver espaço suficiente para evitar misturas e contaminações cruzadas. Deve também haver espaço suficiente para o arquivo de amostras e de documentação.

3.28 — Nos laboratórios de controlo de qualidade devem existir salas para proteger o equipamento sensível designadamente às vibrações, interferências eléctricas, humidade e temperatura.

3.29 — São exigíveis condições especiais para os laboratórios que lidem com produtos biológicos e radioactivos.

Áreas de apoio

3.30 — As salas de descanso e de convívio devem ser separadas das outras áreas.

3.31 — Os vestiários e os sanitários devem ser acessíveis e dimensionados para o pessoal que trabalha na área. Os sanitários não devem, no entanto, comunicar directamente com as áreas de produção e armazenagem.

3.32 — As oficinas devem estar distanciadas das áreas de produção. No entanto, há algumas peças e ferramentas que devem ser mantidas na área de produção, mas devem estar em armários ou salas destinadas a esse fim.

3.33 — Os biotérios devem estar bem isolados das outras áreas, com entrada separada para os animais, e ter ventilação forçada.

Equipamento

3.34 — O equipamento de produção deve ter uma concepção, uma localização e uma manutenção adequadas ao fim a que se destina.

3.35 — A reparação e a manutenção do equipamento não devem originar problemas de qualidade dos produtos.

3.36 — A concepção do equipamento de fabrico deve ser de modo a permitir uma limpeza fácil e completa. O equipamento deve também ser limpo, segundo procedimentos escritos, e guardado em salas limpas e secas.

3.37 — Os processos de limpeza e lavagem do equipamento não devem ser fonte de contaminações indesejáveis.

3.38 — Todo o equipamento deve ser instalado de modo a prevenir riscos de erro ou de contaminação.

3.39 — O equipamento de produção não deve ser causa de risco para o produto. Todas as partes do equipamento que contactam o produto não devem ser reactivas nem libertar ou absorver substâncias que possam afectar a sua qualidade.

3.40 — Todas as balanças e material de medida devem corresponder à gama de precisão requerida e estar disponíveis para as operações de produção e de controlo de qualidade.

3.41 — O equipamento de medida, pesagem, registo e controlo deve estar calibrado e ser verificado, a intervalos regulares, por métodos apropriados. Os registos das verificações devem ser mantidos.

3.42 — A tubagem fixa para a condução de fluidos deve estar rotulada com o seu conteúdo e indicar a direcção do fluxo, quando for caso disso.

3.43 — A tubagem de água destilada, desmineralizada e das outras águas deve ser higienizada, de acordo com procedimentos escritos, detalhando o limite de contaminação microbiológica e as medidas que devem ser tomadas.

3.44 — Todo o equipamento avariado deve, se possível, ser retirado das áreas de produção e de controlo de qualidade. Caso contrário, deve ser devidamente assinalado como material avariado, usando rótulos bem visíveis.

CAPÍTULO 4

Documentação

Princípio

Uma boa documentação constitui uma parte essencial de um sistema de garantia de qualidade. Uma documentação escrita com clareza evita os erros que podem advir de uma comunicação oral e permite que se estabeleça, com segurança, a história do lote. É fundamental que as especificações, a fórmula de fabrico, as instruções, os procedimentos e os registos sejam escritos e isentos de erros. Todos os documentos devem estar perfeitamente legíveis.

Generalidades

4.1:

Especificações. — Descrevem, pormenorizada-mente, as exigências a que os produtos ou materiais obtidos durante o fabrico devem obedecer. São as bases de apreciação da qualidade;

Fórmula de fabrico, instruções de fabrico e instruções de embalagem. — Indicam todas as matérias-primas, estabelecem as operações de fabrico e de embalagem;

Procedimentos. — Contêm as instruções para a execução de certas operações, como limpeza, controlo do ambiente, amostragem, e estabelecem condições para o vestuário, os ensaios e a utilização dos equipamentos;

Registos. — Constituem a história de cada lote do produto, incluindo a sua distribuição e o relato de todas as circunstâncias relevantes para a qualidade do produto final.

4.2 — A documentação deve ser organizada, preparada, verificada e distribuída com restrição. Deve estar em conformidade com as autorizações de fabrico e de comercialização.

4.3 — A documentação deve ser aprovada, assinada e datada por pessoas adequadas e autorizadas.

4.4 — A documentação deve ser clara, precisa e concisa: o título, a natureza e os objectivos devem ser muito claros. Deve estar descrita de uma maneira ordenada e fácil de verificar. Documentos fotocopiados devem ser legíveis e claros. A reprodução de documentos de trabalho, a partir da documentação original, deve ser feita por sistemas que não permitam erros.

4.5 — A documentação deve ser revista e actualizada com frequência. O sistema de revisão não deve permitir a utilização posterior de documentos anulados.

4.6 — A documentação não deve ser manuscrita. Todavia, nos pontos onde é necessário introduzir dados, estes devem ser manuscritos, de um modo claro, legível e indelével. Os documentos devem ter espaços suficientes para introduzir a informação manuscrita onde é necessário.

4.7 — Qualquer alteração a uma entrada de um documento deve ser assinada e datada. A alteração deve permitir a leitura da informação original. A razão das alterações deve ser justificada nas folhas a isso destinadas.

4.8 — Os registos devem ser efectuados no momento em que as acções decorrem, de modo a dar autenticidade a todos os pontos importantes ao processo de fa-

brico. A documentação do lote deve ser guardada, pelo menos, um ano após ter terminado o prazo de validade do produto acabado.

4.9 — Podem ser usados na documentação registos por processos electrónicos, fotográficos ou outros sistemas fiáveis, mas deve haver procedimentos detalhados, descrevendo o sistema que está a ser usado. Deve igualmente haver registos da qualificação dos sistemas.

Se forem utilizados métodos de processamento electrónico na documentação, as introduções e alterações só podem ser feitas por pessoas autorizadas. Todas as introduções, anulações e alterações feitas com computador são obrigatoriamente registadas. O acesso ao sistema é restrito e só permitido mediante *password* ou qualquer outro meio de segurança. O sistema deve também ter processos de verificar independentemente as entradas críticas. O registo electrónico dos lotes em arquivo deve ser passado para um arquivo de segurança (*back-up*). É igualmente importante que, durante a vigência da documentação, os arquivos dos lotes estejam facilmente disponíveis.

Documentação necessária

Especificações

4.10 — As especificações são adequadamente autorizadas e datadas para as matérias-primas, material de embalagem, produto a granel, intermédio e produto final.

Especificações para matérias-primas e material de embalagem

4.11 — As especificações para matérias-primas e para material de embalagem devem incluir:

a) Descrição dos materiais, incluindo:

Nome atribuído e código de referência;
Referência à monografia de uma farmácia, quando houver correspondência;
Fornecedores aprovados, indicando, se possível, o fabricante;
Um padrão do material de embalagem impresso, devendo juntar-se um exemplar aprovado;

- b) Procedimentos para amostragem e método de análise;
- c) Exigências qualitativas e quantitativas, indicando os limites de tolerância;
- d) Condições de armazenagem e precauções, quando necessárias;
- e) Máximo tempo de armazenagem antes da reanálise.

Especificações para produtos intermédios e a granel

4.12 — Quando os produtos intermédios ou a granel são adquiridos ou cedidos, é necessário possuírem as especificações.

Se a informação obtida do produto intermédio é base para a avaliação do produto acabado, então as especificações são igualmente necessárias.

As especificações referidas devem ser semelhantes às estabelecidas para as matérias-primas e para o produto acabado.

Especificações para produto acabado

4.13 — As especificações para produto acabado devem incluir:

- a) O nome atribuído ao produto e o código de referência;
- b) A fórmula ou referência à mesma;
- c) A descrição da forma farmacêutica e dos detalhes de embalagem;
- d) Procedimentos de amostragem e métodos de análise;
- e) Composição qualitativa e quantitativa, indicando os limites de tolerância;
- f) Condições de armazenagem e precauções, quando necessárias;
- g) Prazo de validade.

Fórmula e instruções de fabrico

Por cada produto e para cada dimensão de lote a fabricar deve existir uma fórmula e instruções de fabrico formalmente autorizadas e normalmente reunidas no mesmo documento.

4.14 — A fórmula de fabrico deve incluir:

- a) O nome do produto com um código de referência relacionado com as suas especificações;
- b) Descrição da forma farmacêutica, dosagem e dimensão do lote;
- c) Lista de todas as matérias-primas utilizadas com indicação dos nomes atribuídos, indicando as quantidades e respectivos códigos de referência. Deve ser mencionada qualquer substância que, eventualmente, possa desaparecer durante o fabrico;
- d) Indicação do rendimento final previsto com limites de tolerância, bem como os rendimentos de operações intermédias consideradas relevantes.

4.15 — As instruções de fabrico devem incluir:

- a) A indicação do local e o principal equipamento a utilizar;
- b) Métodos ou indicação dos métodos para preparar o equipamento crítico (lavagem, montagem, calibração, esterilização);
- c) Instruções detalhadas de cada passo do processo de fabrico, como, por exemplo, verificação dos materiais, tratamentos prévios, sequência da adição das matérias-primas, tempos de mistura e temperaturas;
- d) Instruções para os controlos efectuados em processo de fabrico e os seus limites de tolerância;
- e) Instruções sobre as exigências de armazenagem a granel de certos produtos, com indicações especiais para contentores, rótulos e indicação das condições ambientais de que necessitam;
- f) Precauções especiais.

Instruções de embalagem

4.16 — Por cada produto, apresentação e tipo de embalagem deve haver instruções de embalagem formalmente autorizadas.

Normalmente, incluem ou referem o seguinte:

- a) Nome do produto;
- b) Descrição da forma farmacêutica e dosagem;
- c) Dimensão da embalagem, expressa em termos de número, peso ou volume do produto no seu recipiente final;
- d) Lista completa de todos os componentes de embalagem necessários para processar um lote teórico padrão, indicando quantidades, tamanhos e tipos. Cada componente deve ter o código de referência que expresse as suas especificações;
- e) Exemplares ou cópias do material impresso que se vai usar. Juntar os componentes que levem o número de lote e o prazo de validade, evidenciando o local de inscrição;
- f) Inspeções das zonas e do equipamento de embalagem, antes do início de qualquer operação, de modo a verificar se estão completamente isentos de materiais de operações anteriores;
- g) Descrição de todas as operações que se referem à embalagem do lote e do equipamento a utilizar;
- h) Controlo em processo de fabrico, caso seja necessário, com as respectivas instruções de amostragem e os limites de tolerância.

Registo de fabrico do lote

4.17 — A cada lote fabricado corresponde um registo de fabrico que deve ser elaborado a partir da fórmula e das instruções de fabrico, sem erros de transcrição e, finalmente, arquivado.

Cada lote fabricado tem um número que identifica o registo de fabrico.

Antes de começar uma operação fabril, a sala e o equipamento a utilizar devem ser verificados para se comprovar que estão isentos do produto anterior, que não há documentação ou material estranho ao lote que se vai iniciar e que a zona está limpa e pode ser usada.

Durante o processamento devem ser registadas as seguintes informações, no momento da sua execução:

- a) Nome do produto;
- b) Data de início, fases intermédias e fim das operações;
- c) Nome da pessoa responsável por cada fase significativa da produção.

Após o termo das operações, o responsável por elas deve assinar e datar os documentos, indicando, assim, que concorda com o que foi efectuado;

- d) Iniciais dos operadores que intervêm nos diferentes passos de produção e a rubrica de quem verifica esses passos, como, por exemplo, a pesagem;
- e) Número de lote e ou número de controlo analítico de cada uma das matérias-primas que foi pesada para o lote. Este procedimento é também aplicável a qualquer quantidade de produto que seja adicionado para recuperação ou reprocessamento;
- f) Qualquer operação relevante, equipamento principal ou acontecimento imprevisto;

- g) Registo dos ensaios em processo de fabrico solicitados, iniciais da pessoa ou pessoas que os fizeram e os resultados obtidos;
- h) Quantidades obtidas de produto nas fases de fabrico que forem consideradas importantes para o controlo dos rendimentos;
- i) Desvios da fórmula ou das instruções de fabrico devem ser anotados e justificados, detalhadamente. Os desvios devem ser autorizados com a assinatura de quem tenha competência para o fazer.

Registos de embalagem do lote

4.18 — Por cada lote ou parte de lote que se fabrica deve haver um registo de lote de embalagem, que é devidamente arquivado. Estes registos devem ser baseados nas instruções de embalagem e preparados de forma a evitar erros de transcrição.

Cada registo deve conter o número de lote e a quantidade de produto a granel a embalar, assim como o número de lote de embalagem e a quantidade teórica que vai ser obtida.

Antes do início de qualquer operação de embalagem deve ser feita uma inspeção e registados os resultados nos documentos, de modo a comprovar que não existem restos dos produtos anteriormente embalados no equipamento que vai ser utilizado. Deve comprovar-se que não está presente qualquer documentação ou equipamento que diga respeito ao lote anterior. Deve também ser comprovado que o equipamento está limpo e em condições de ser utilizado.

A informação abaixo discriminada deve ser registada no momento de cada acção (uma vez terminada a operação, os registos presentes na documentação devem ser confirmados, com a assinatura e data, pelo responsável ou responsáveis pelas operações de embalagem):

- a) Nome do produto;
- b) Data e tempos das operações de embalagem;
- c) Nome da pessoa responsável pela operação de embalagem;
- d) Iniciais dos operadores que actuam nas fases significativas da embalagem;
- e) Registos da confirmação da identificação e da conformidade com as instruções de embalagem e os resultados dos ensaios em processos realizados;
- f) Detalhes das operações de embalagem executadas, incluindo sempre as referências ao equipamento usado e às linhas onde a operação decorreu;
- g) Sempre que possível devem adicionar-se à documentação do lote exemplares dos componentes de embalagem impressos, incluindo aqueles que levarem sobreimpressões do lote, data de fabrico, prazo de validade, preço ou qualquer outro;
- h) Qualquer desvio que haja em relação às instruções de embalagem é obrigatoriamente registado em detalhe e só será feito mediante autorização escrita e assinada por quem tenha competência para o fazer;
- i) As quantidades, os números de referência e a identificação de todos os componentes de embalagem impressos, o produto a granel que foi entregue para embalar, o usado, o destruído e

o devolvido ao armazém, as quantidades de produto embalado, para que se possa fazer uma adequada reconciliação final.

Procedimentos e registos

Recepção

4.19 — Deve haver procedimentos escritos e registos respeitantes a cada fornecimento de matéria-prima e de cada fornecimento de componentes de embalagem, quer primários quer secundários.

4.20 — Os registos de recepção devem incluir:

- a) Nome do material indicado na guia de remessa e a sua quantidade;
- b) Nomenclatura e código usados internamente;
- c) Data da recepção;
- d) Nome do fornecedor e ou fabricante;
- e) Código do fabricante e número de lote de fabrico;
- f) Quantidade total e número de embalagens em que o material está contido;
- g) Número de lote dado após a recepção;
- h) Qualquer comentário relevante como, por exemplo, o estado exterior das embalagens.

4.21 — Deve haver procedimentos escritos que indiquem os rótulos a utilizar, as quarentenas, a armazenagem e todos os passos a que as matérias-primas e os componentes de embalagem estão sujeitos, desde que entrem até à sua utilização ou rejeição.

Amostragem

4.22 — Deve haver procedimentos escritos para a amostragem. Estes devem indicar quais as pessoas que estão autorizadas a colher amostras, os métodos e o equipamento utilizado, as quantidades que devem ser colhidas e todas as precauções que devem ser observadas, para evitar contaminações cruzadas ou qualquer alteração de qualidade da amostra (v. capítulo 6, n.º 6.13).

Ensaio

4.23 — Deve haver procedimentos escritos que estabeleçam os métodos de análise e o equipamento a utilizar para ensaiar matérias-primas, produto, análise em processo e componentes de embalagem. Todos os ensaios que se fizerem devem ser registados (v. capítulo 6, n.º 6.17).

Diversos

4.24 — Deve haver procedimentos escritos para a aprovação e rejeição de matérias-primas, produto e componentes de embalagem. Dá-se especial relevância aos procedimentos que digam respeito à aprovação do produto final para venda pela(s) pessoa(s) qualificada(s), de acordo com as exigências do artigo 22.º da Directiva n.º 75/319/CEE.

4.25 — Deve haver e ser mantido actualizado um registo da distribuição de cada lote de cada produto, de modo a facilitar a eventual recolha de um lote (v. capítulo 8).

4.26 — Deve haver procedimentos, registos, conclusões e acções a tomar parte:

Validação;
Montagem do equipamento e sua calibração;
Manutenção, limpeza e desinfecção;
Assuntos de pessoal, incluindo formação, vestuário e higiene;
Controlo do ambiente;
Desinfestação;
Reclamações;
Recolhas;
Devoluções.

4.27 — Deve haver procedimentos muito claros para as operações de fabrico e qualificação do equipamento.

4.28 — Todo o equipamento crítico e essencial às áreas de operações deve ter um livro de registo onde constem qualificações, calibrações, manutenção, limpeza e reparações.

Neste livro devem constar datas e nomes das pessoas que procederam às acções citadas.

4.29 — Deve haver um registo cronológico da utilização de cada equipamento fundamental ou crítico nas áreas de operações, indicando as zonas onde os produtos foram fabricados.

CAPÍTULO 5

Produção

Princípio

As operações de produção devem seguir procedimentos claros e definidos que estejam em conformidade com as práticas de bom fabrico e com as autorizações de comercialização e de fabrico. O objectivo final é a obtenção de produtos com a qualidade exigida.

Generalidades

5.1 — A produção deve ser conduzida e supervisionada por pessoal competente.

5.2 — Toda a movimentação de matéria-prima, material de embalagem e produto, quer seja a recepção, quarentena, amostragem, armazenamento, aviamento, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feita de acordo com procedimentos ou instruções escritos e, quando necessário, confirmados com registos.

5.3 — Todos os materiais entrados devem ser verificados, de modo a controlar a sua conformidade com as respectivas requisições. Os contentores devem ser limpos, se necessário, e etiquetados com os dados necessários.

5.4 — Todo e qualquer defeito ou problema que seja notado nos contentores dos materiais e que possa prejudicar a qualidade do produto que contém deve ser investigado, registado e relatado para o departamento de controlo de qualidade.

5.5 — Tanto os materiais entrados como os produtos acabados devem ser, física e administrativamente, colocados em quarentena, até sua aprovação ou sujeição.

5.6 — Os produtos intermédios ou a granel adquiridos devem à entrada ser sujeitos aos mesmos critérios que a matéria-prima.

5.7 — Todos os materiais e produtos devem ser armazenados nas condições estabelecidas pelo fabricante e por sistemas organizados que permitam não só uma separação perfeita de cada lote mas, também, a sua adequada rotação.

5.8 — Sempre que necessário, devem ser feitas verificações dos rendimentos e a reconciliação das quantidades, de modo a precaver valores fora de limites aceitáveis.

5.9 — As operações de fabrico de produtos diferentes não devem ser feitas, simultânea ou consecutivamente, na mesma sala, salvo se não houver qualquer risco de mistura ou contaminação cruzada.

5.10 — Durante o fabrico, tanto os materiais como os produtos devem estar protegidos de qualquer contaminação biológica ou de qualquer outro tipo.

5.11 — Quando se trabalham materiais ou produtos secos, devem tomar-se precauções especiais para não originar ou disseminar poeiras. Os cuidados devem ser redobrados quando se trata de produtos muito activos ou sensibilizantes.

5.12 — Durante todas as fases de fabrico, todos os materiais, contentores de produto a granel, equipamento principal e salas têm de estar identificados com rótulos ou qualquer outro sistema adequado, contendo indicação do produto, da concentração do produto activo, quando necessário, do número do lote e, se for também aplicável, a fase de produção que está a decorrer.

5.13 — Os rótulos a aplicar aos contentores, ao equipamento e às salas devem ser muito claros, não conter ambiguidades e ter um formato a definir pela empresa. Em situações distintas devem usar-se cores diferenciadas, como, por exemplo, para quarentena, aprovação, rejeição e limpo.

5.14 — As ligações de tubos utilizados na trasfega de produto devem ser cuidadosamente verificadas quanto à correcção das ligações. É igualmente importante que se verifiquem as transferências de produto, por qualquer outro equipamento de transporte, para evitar incorrecções.

5.15 — Os desvios de quaisquer instruções ou procedimentos estabelecidos devem ser evitados, sempre que possível. Quando um desvio for inevitável, este deve ser autorizado por escrito, por pessoa competente, com o envolvimento do departamento de controlo de qualidade, quando necessário.

5.16 — O acesso às salas de produção é restringido apenas ao pessoal autorizado.

5.17 — Nas salas com equipamento destinado à produção de medicamentos deve ser evitada a produção de produtos não medicamentosos.

Prevenção da contaminação cruzada na produção

5.18 — Deve ser evitada a contaminação de uma matéria-prima ou de um produto por outra matéria-prima ou outro produto. Os riscos de contaminação cruzada accidental aumentam com a libertação incontrollada de pós, gases, vapores, aerossóis ou organismos oriundos de outros materiais em processo, de equipamento sujo ou dos fatos dos operadores.

A importância do risco depende do tipo de contaminantes e do produto contaminado.

Entre os contaminantes mais perigosos figuram os produtos altamente sensibilizantes, tais como organismos vivos, os citotóxicos, algumas hormonas ou outros produtos muito activos.

Os medicamentos injectáveis e os utilizados em doses maciças ou em tratamentos prolongados assumem maiores riscos do que os outros.

5.19 — A contaminação cruzada pode ser evitada com medidas técnicas e procedimentos adequados, como, por exemplo:

- a) Utilização de zonas perfeitamente separadas para a preparação de penicilinas, vacinas e preparações bacteriológicas e outros produtos biológicos. São admissíveis sistemas de campanha de produtos na mesma área, desde que existam separações no tempo e limpeza adequada;
- b) Antecâmaras e sistemas de extracção de ar adequados;
- c) Minimização dos riscos de contaminação, evitando a recirculação de ar não tratado ou insuficientemente tratado;
- d) Utilização de roupa de protecção em zonas onde são trabalhados produtos com alto risco de contaminação cruzada;
- e) Procedimentos de limpeza e desinfectação de eficácia assegurada;
- f) Sistemas de produção em circuito fechado;
- g) Ensaio de vestígios nos equipamentos e utilização de rotulagem indicativa do estado de limpeza dos equipamentos.

5.20 — As medidas de prevenção da contaminação cruzada e a sua eficácia devem ser verificadas periodicamente, com procedimentos adequados.

Validação

5.21 — Os estudos de validação devem reforçar as práticas de bom fabrico e devem ser conduzidos em conformidade com procedimentos predefinidos. Tanto os resultados como as conclusões devem ser registados.

5.22 — Quando se adopta uma nova fórmula de fabrico ou um novo método de fabrico, deve demonstrar-se que são reproduzíveis. Um dado processo, usando um dado equipamento e os mesmos materiais, deve originar sempre um mesmo produto com a mesma qualidade.

5.23 — Qualquer alteração significativa que seja feita num processo de fabrico, incluindo a mudança de equipamento ou de materiais e que possa influir na qualidade do produto e ou na reprodutibilidade do processo, deve ser validada.

5.24 — Todos os processos e procedimentos devem ser periodicamente sujeitos a uma revalidação, de modo a comprovar que estão aptos para alcançar os resultados previstos.

Matérias-primas

5.25 — A compra de matérias-primas é uma operação importante e deve ser efectuada por pessoal com conhecimento minucioso e exacto dos fornecedores.

5.26 — As matérias-primas só devem ser compradas em fornecedores aprovados e de acordo com uma dada especificação e, se for possível, a compra deve fazer-se directamente ao fabricante.

É recomendável que as especificações definidas pelo utilizador sejam discutidas e acordadas com o fornecedor. Todos os aspectos de produção e controlo das matérias-primas, incluindo o manuseamento e as exigências de embalagem e rotulagem, devem ser discutidos e acordados entre o utilizador e o fornecedor.

5.27 — Em cada fornecimento, os contentores devem ser verificados quanto à integridade da embalagem, que deve ser selada, e quanto à correspondência entre o que consta nos rótulos e nas respectivas guias de remessa.

5.28 — Se um fornecimento corresponde a mais de um lote de fabrico, cada lote deve ser considerado em separado, para efeitos de amostragem, análise e aprovação ou rejeição.

5.29 — As matérias-primas em armazém devem estar adequadamente rotuladas (v. capítulo 5, n.º 13). Os rótulos devem conter, no mínimo, a seguinte informação:

- Nomenclatura e código, sempre que possível;
- Número de lote atribuído na recepção;
- Situação de qualidade, quando for caso disso, nomeadamente em quarentena, em ensaio, aprovado, rejeitado;
- Prazo de validade e ainda a data de reanálise, quando necessário.

Quando se utilizarem sistemas de armazenagem integralmente computarizados, não é necessário que toda a informação supramencionada figure no rótulo de forma legível.

5.30 — Devem ser tomadas medidas e procedimentos adequados para assegurar a identificação do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima. Os contentores dos quais foram colhidas as amostras devem estar identificados (v. capítulo 6, n.º 13).

5.31 — Só as matérias-primas aprovadas pelo departamento de controlo de qualidade e dentro do prazo de validade podem ser utilizadas.

5.32 — As matérias-primas só podem ser dispensadas por pessoas nomeadas para esse fim e de acordo com procedimentos escritos que assegurem a sua correcta selecção, pesagem ou medida e o adequado fornecimento, em contentores limpos e devidamente rotulados.

5.33 — Cada matéria-prima dispensada deve ter o seu peso ou volume verificado individualmente, sendo essa verificação registada e confirmada por um segundo operador.

5.34 — As matérias-primas dispensadas para um dado lote devem ser guardadas em conjunto e no rótulo deve constar o lote a que se destina.

Operações de fabrico: produtos intermédios e a granel

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

5.36 — Tanto os produtos a granel como os intermédios devem ser guardados em condições adequadas.

5.37 — Os processos críticos devem ser validados (v. «Validação», neste capítulo).

5.38 — Todos os ensaios em processo e os ensaios necessários para controlo do ambiente devem ser efectuados e registados.

5.39 — Qualquer desvio significativo do rendimento previsto deve ser registado e investigado.

Materiais de embalagem

5.40 — A compra, o manuseamento, o controlo das embalagens primárias e do material de embalagem impresso devem ser sujeitos aos mesmos cuidados que as matérias-primas.

5.41 — Deve haver particular atenção com o material impresso. Este deve ser guardado em armazém fechado, com acesso autorizado. Os rótulos cortados e outras peças de material de embalagem individualizadas, como os folhetos informativos, devem ser guardados e transportados em contentores fechados, de modo a evitar misturas de textos diferentes. O material impresso só pode ser manuseado por pessoal autorizado, seguindo para isso procedimentos escritos e aprovados.

5.42 — Cada remessa ou lote de embalagens primárias ou de material de embalagem impresso deve ter um número de referência específico ou marca de identificação.

5.43 — Todas as embalagens primárias e material de embalagem impresso, desactualizado ou obsoleto devem ser destruídos. Da destruição deve haver um registo adequado.

Operações de embalagem

5.44 — Antes de começar uma operação de embalagem, deve ter-se particular atenção e cuidados, de modo a evitar os riscos de contaminação cruzada, misturas e substituições. Produtos diferentes devem ser embalados com separação física entre eles.

5.45 — Antes do início de qualquer operação de embalagem, devem ser tomadas providências de modo a assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e todo o equipamento a utilizar estejam limpos e isentos de resíduos, materiais ou documentos que não pertençam ao lote que vai ser embalado. Antes do arranque, as áreas de embalagem devem ser inspeccionadas, mediante uma lista de verificação exaustiva.

5.46 — O nome e o número de lote do produto a embalar devem estar sempre presentes e de um modo bem visível nas áreas ou linhas de embalagem que estão a ser utilizadas.

5.47 — Todos os produtos e materiais a utilizar numa operação de embalagem, na altura do envio para a respectiva área, devem ser verificados quanto à quantidade, identificação e conformidade com as instruções de embalagem.

5.48 — Os recipientes a encher devem estar previamente limpos, devendo haver especial cuidado na remoção de quaisquer contaminantes, tais como fragmentos de vidro e partículas metálicas.

5.49 — As operações de enchimento e fecho, por princípio, devem ser seguidas da rotulagem imediata. Se tal não acontecer, devem ser estabelecidos procedimentos que evitem eventuais erros de mistura e de rotulagem.

5.50 — A comprovação da correcta impressão de códigos, números de lote ou de prazos de validade, quer seja feita fora das linhas de embalagem quer seja feita

durante a operação, deve ser sempre verificada e registada. Quando esta impressão for feita manualmente, deve haver um controlo frequente e regular.

5.51 — Sempre que se utilizem rótulos cortados e neles se fizer uma sobreimpressão fora da linha, deve haver um sistema de controlo efectivo que evite o perigo de misturas. O sistema de rótulos em rolo contínuo é sempre preferível, por evitar o perigo de mistura.

5.52 — O funcionamento correcto de qualquer leitor electrónico de códigos, contador de rótulos ou aparelhagem semelhante deve ser controlado.

5.53 — Toda a informação fica impressa ou gravada no material de embalagem, deve ser bem evidente e não desaparecer por acção da luz ou de outros meios ou processos.

5.54 — O controlo em linha contempla, pelo menos, o seguinte:

- a) Aspecto geral das embalagens;
- b) Se a embalagem está completa;
- c) Se o produto e os materiais de embalagem utilizados estão correctos;
- d) Se as sobreimpressões e ou gravações estão correctas;
- e) Se os sistemas de controlo de linha estão a funcionar correctamente.

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

5.55 — Os produtos suspeitos pela ocorrência de acontecimentos anormais só podem ser reintroduzidos na linha depois de submetidos a uma rigorosa investigação dos factos e a aprovação implícita por pessoal autorizado. Estas ocorrências devem ser registadas, detalhadamente, e fazer parte integrante da documentação do lote.

5.56 — Todas as discrepâncias significativas ou observadas durante a reconciliação do lote a granel e dos materiais de embalagem utilizados com a quantidade de embalagens no final da operação devem ser investigadas e comprovadas, antes da aprovação final do lote.

5.57 — Após o termo da operação de embalagem, todo o material que tiver o código do lote deve ser destruído e a destruição registada. Deve haver procedimento escrito indicando como o material de embalagem sem qualquer marcação pode ser devolvido e entrar no armazém.

Produto acabado

5.58 — O produto final fica em quarentena até à sua libertação definitiva, em conformidade com as condições estabelecidas pelo fabricante.

5.59 — A aprovação do produto acabado, para venda, só é possível depois da avaliação do produto e da documentação do lote, de acordo com as condições descritas no capítulo 6, «Controlo de qualidade».

5.60 — Após a aprovação dos lotes de produto final, estes passam para o armazém de distribuição para serem dispensados, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

Materiais rejeitados, recuperados e devolvidos

5.61 — Os materiais e os produtos rejeitados devem ser claramente marcados como tal, sendo sempre armazenados em áreas separadas, com acesso controlado e restrito.

Estes materiais podem ser devolvidos ao fornecedor, destruídos ou reprocessados. No entanto, qualquer acção tomada deve ser aprovada por pessoal autorizado e registada.

5.62 — O reprocessamento de lotes rejeitados deve ser excepcional. Só é permitido se a qualidade do produto final não for afectada, se as especificações estabelecidas estiverem todas em conformidade e o reprocessamento for efectuado de acordo com o procedimento autorizado, após avaliação dos riscos envolvidos. Todos os passos do reprocessamento devem ser documentados e arquivados.

5.63 — A introdução de todo ou de parte de um lote num outro lote do mesmo produto, numa determinada fase de fabrico, exige autorização prévia. Estas recuperações devem ser feitas de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo eventuais efeitos no prazo de validade do lote. As recuperações e todos os seus passos devem ser registados.

5.64 — A necessidade de ensaios suplementares em qualquer lote reprocessado ou sujeito à adição de produtos recuperados deve ser sempre considerada pelo departamento de controlo de qualidade.

5.65 — Os produtos devolvidos do mercado que deixaram de estar sob o controlo do fabricante devem ser destruídos, a menos que não haja dúvidas quanto à sua qualidade; podem ser considerados em condições de voltar ao *stock*, reembalados ou incorporados no produto a granel de um lote posterior, depois de serem inspeccionados e ou controlados pelo departamento de controlo de qualidade, de acordo com procedimentos escritos. A natureza do produto, as condições especiais de armazenagem, o tempo decorrido entre a distribuição e devolução e o histórico do próprio produto devem ser condições de ponderação sobre o destino a dar ao produto devolvido. Não deve haver qualquer dúvida sobre a qualidade do produto quando se decidir pelo seu aproveitamento, embora possa ser possível um reprocessamento químico para recuperar o princípio activo.

Qualquer decisão tomada deve ser sempre registada.

CAPÍTULO 6

Controlo de qualidade

Princípio

O controlo de qualidade diz respeito não só à amostragem, às especificações e aos ensaios mas também à organização, à documentação e aos procedimentos de libertação que assegurem a realização de todos os ensaios necessários e adequados, de modo que os materiais não sejam aprovados para utilização nem os produtos sejam distribuídos ou vendidos sem que a sua qualidade seja considerada satisfatória.

O controlo de qualidade não se confina somente às actividades do laboratório, mas deve ser envolvido em todas as decisões que impliquem com a qualidade do produto.

É fundamental a independência do controlo de qualidade relativamente à produção para que a sua actuação seja adequada (v. também capítulo 1).

Generalidades

6.1 — Cada detentor de uma autorização de fabrico deve ter um departamento de controlo de qualidade. Este departamento tem de ser independente de qualquer outro e estar sob a autoridade de uma pessoa com qualificações e experiência adequadas.

O departamento tem de ter à disposição um ou mais laboratórios de controlo e possuir recursos, de modo que todas as acções de controlo de qualidade sejam conduzidas com efectividade e confiança.

6.2 — Os principais deveres do dirigente do controlo de qualidade estão sumariamente descritos no capítulo 2.

O departamento de controlo de qualidade, como um todo, tem também outros deveres, tais como estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controlo de qualidade, manter as amostras de referência dos materiais e dos produtos, assegurar que os contentores dos materiais e dos produtos estejam correctamente rotulados, assegurar e gerir um programa de estabilidade dos produtos, participar na investigação das reclamações relacionadas com a qualidade do produto. Todas as operações de controlo de qualidade têm de decorrer orientadas por procedimentos escritos e, sempre que necessário, ser registadas.

6.3 — A avaliação do produto final tem de abranger todos os factores relevantes, incluindo as condições de produção, os resultados de ensaios em processo de fabrico, a verificação da documentação de produção, incluindo a de embalagem, e a conformidade do produto final obtido com as especificações do produto final.

6.4 — O pessoal do controlo de qualidade deve ter acesso às áreas de produção não só para amostragem como para investigações, quando necessário.

Boas práticas de laboratório de controlo de qualidade

6.5 — Tanto as instalações como o equipamento do laboratório de controlo devem estar de acordo com as exigências gerais e específicas dadas para as áreas de controlo de qualidade expressas no capítulo 3.

6.6 — O pessoal, as instalações e o equipamento devem ser apropriados para o cumprimento das tarefas exigidas pela natureza e volume das operações fabris.

Podem ser aceites contratos com terceiros, se tal for necessário, desde que estejam em conformidade com os princípios detalhados no capítulo 7, «Contratos para fabrico e análises», e que esse facto fique expresso nos registos do controlo de qualidade.

Documentação

6.7 — A documentação de laboratório tem de seguir os princípios definidos no capítulo 4. Uma parte importante desta documentação diz respeito ao controlo de qualidade e as informações abaixo indicadas devem estar à disposição do departamento de controlo de qualidade:

- Especificações;
- Procedimentos de amostragem;
- Procedimentos para ensaio e de registo de resultados, incluindo boletins analíticos e cadernos de laboratório;
- Relatórios analíticos e certificados de análise;

Relatórios de controlo ambiental, quando necessários;

Relatórios de validação e métodos de análise, a usar nos programas de validação, quando necessários;

Procedimentos para registo de calibração dos aparelhos e manutenção do equipamento.

6.8 — Todos os documentos de controlo de qualidade correspondentes a um lote têm de ser arquivados até um ano depois de terminado o prazo de validade desse lote ou, pelo menos, cinco anos após a certificação da aprovação do lote pela pessoa qualificada, nos termos do n.º 2 do artigo 22.º da Directiva n.º 75/319/CEE.

6.9 — Relativamente a certo tipo de dados, como, por exemplo, resultados de ensaios analíticos, rendimentos, controlo do ambiente e outros, recomenda-se a conservação dos seus registos, de modo a permitir a análise da sua evolução no tempo.

6.10 — Além da informação que faz parte da documentação de cada lote, os registos que se fazem nos cadernos de laboratório ou, eventualmente, outros que digam respeito aos lotes têm de ser arquivados e facilmente disponíveis, sempre que solicitados.

Amostragem

6.11 — As amostras colhidas têm de estar de acordo com os procedimentos escritos aprovados que descrevam:

- O método de amostragem;
- O equipamento a ser usado;
- A quantidade de amostra a colher;
- As instruções para eventuais subdivisões da amostra;
- O tipo e condições do contentor que vai conter a amostra;
- A identificação dos contentores onde foram colhidas as amostras;
- As precauções especiais a ser observadas, tais como a amostragem de produtos estéreis ou nocivos;
- As condições de armazenagem;
- As instruções para limpeza e conservação do equipamento de amostragem.

6.12 — As amostras de referência têm de ser representativas do lote dos materiais ou produtos a que correspondam. Podem igualmente ser colhidas amostras para controlar partes importantes do processo, como, por exemplo, início e fim do processo.

6.13 — Os rótulos aplicados aos contentores das amostras têm de conter as indicações seguintes: conteúdo, número de lote, data da amostragem e referência dos contentores onde a amostra foi colhida.

6.14 — As amostras de referência de cada lote de produto final têm de ser mantidas por um período de tempo igual ao prazo de validade, acrescido de um ano, devendo ser guardadas na sua embalagem final e ser armazenadas nas condições recomendadas.

As amostras de referência de matérias-primas que não sejam de água, solventes ou gases devem ser mantidas num mínimo de dois anos, se a estabilidade o permitir.

Quer umas quer outras têm de ter uma dimensão que permita, no mínimo, uma análise completa.

Ensaio

6.15 — Os métodos de análise têm de ser validados. Todos os ensaios descritos na autorização de comercialização têm de ser executados de acordo com os métodos aprovados.

6.16 — Todos os resultados obtidos têm de ser registados e verificados, de modo a garantir a sua coerência. Todos os cálculos devem ser cuidadosamente verificados.

6.17 — Os ensaios executados e registados devem incluir, no mínimo, a seguinte informação:

- a) Nome do material ou produto e, quando for aplicável, a forma farmacêutica;
- b) Número de lote e as identificações e os números de lote do fabricante e ou fornecedor;
- c) Referências a especificações relevantes e métodos de ensaio;
- d) Resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a qualquer certificado de análise;
- e) Datas das análises;
- f) Identificação de quem executou os ensaios;
- g) Identificação de quem verificou os ensaios e os cálculos;
- h) A informação evidente de que o lote está aprovado, rejeitado ou outra qualquer decisão do estado de qualidade.

Esta informação tem de ser assinada e datada pela pessoa a quem essa responsabilidade foi atribuída.

6.18 — Todos os ensaios em processo de fabrico, mesmo aqueles que forem feitos por pessoal da produção, têm de ser executados por métodos aprovados pelo controlo da qualidade e os seus resultados registados.

6.19 — Tem de ser dispensada atenção especial à qualidade dos reagentes de laboratório, ao material de vidro volumétrico, às soluções de reagentes, aos padrões de referência e aos meios de cultura. Todos eles têm de ser preparados e mantidos de acordo com procedimentos escritos.

6.20 — Os reagentes de laboratório sujeitos a uma utilização prolongada têm de ter assinalada no rótulo a data de preparação e a assinatura de quem os preparou. O prazo de validade dos reagentes instáveis e dos meios de cultura tem de estar indicado no rótulo, assim como as suas condições de armazenagem.

As soluções volumétricas têm de ter marcada no rótulo a data da última aferição e o factor de normalidade resultante.

6.21 — Nos rótulos dos reagentes, padrões de referência e padrões secundários deve ser marcada a data de recepção. As instruções de utilização e de armazenagem têm de ser seguidas. Em alguns casos especificados dever-se-á proceder à identificação e ou outros ensaios, após a recepção ou antes da sua utilização.

6.22 — Os animais utilizados para ensaiar componentes, materiais ou produtos devem ficar, se for caso disso, em quarentena antes da sua utilização.

Devem ser mantidos e controlados de modo a assegurarem a adequação ao fim em vista. Os animais devem ser identificados e ter um cadastro mostrando a história da sua utilização.

CAPÍTULO 7**Contrato para fabrico e análises****Princípio**

Os contratos para fabrico e análises devem ser correctamente definidos, controlados e aceites por ambos os interessados, de modo a evitar confusões que possam resultar numa má qualidade do produto ou do trabalho realizado.

O contrato tem de ser celebrado por escrito entre o contratante e o contratado e deve não só estabelecer os deveres de cada parte mas também explicitar a forma como a pessoa qualificada exerce a sua responsabilidade quando liberta cada lote.

Nota. — Este capítulo ocupa-se das responsabilidades do fabricante perante a Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos, no que respeita à concessão de autorizações de fabrico e de comercialização. O sistema de contrato não afecta de modo nenhum as responsabilidades das partes perante o consumidor, sendo estas reguladas por outras disposições da legislação nacional e comunitária.

Generalidades

7.1 — Deve haver um contrato celebrado por escrito entre as partes que englobe o fabrico e ou as análises e no qual sejam expressas as condições técnicas decorrentes do contrato.

7.2 — Todas as condições para o fabrico e análise do produto, incluindo qualquer alteração, têm de estar de acordo com a autorização de comercialização dada para o produto.

O contratante

7.3 — O contratante é responsável pela avaliação da competência do contratado para a execução correcta do trabalho pedido, devendo exigir, por contrato, o cumprimento das práticas de bom fabrico expressas neste Guia.

7.4 — O contratante deve facultar ao contratado toda a informação necessária para que cumpra as operações contratadas, de acordo com a autorização de comercialização e outras disposições legais. O contratante deve assegurar que o contratado está ciente de todos os problemas associados ao produto ou ao trabalho contratado, de modo a evitar possíveis riscos para as instalações, equipamento, pessoal ou outros materiais e produtos.

7.5 — O contratante deve assegurar que todos os produtos e materiais que lhe são enviados pelo contratado cumprem as especificações acordadas e que são aprovadas por uma pessoa qualificada.

O contratado

7.6 — O contratado deve ter instalações adequadas, equipamento, conhecimentos, experiência e ainda pessoal competente, de modo a executar satisfatoriamente o trabalho encomendado pelo contratante. O fabrico por contrato apenas pode ser efectuado por um fabricante detentor da respectiva autorização.

7.7 — O contratado deve assegurar-se de que todos os produtos e materiais que lhe foram enviados pelo contratante satisfazem os fins propostos.

7.8 — O contratado não pode, só por si, transferir para terceiros o trabalho que lhe foi confiado por contrato sem que o contratante tenha efectuado uma avaliação prévia e aprovado as medidas tomadas. As medidas acordadas entre o primeiro contratado e o terceiro devem garantir a transferência dos dados de fabrico e de análise do mesmo modo que entre o primeiro contratante e o primeiro contratado.

7.9 — O contratado deve abster-se de qualquer actividade que prejudique a qualidade do produto fabricado e ou analisado destinado ao contratante.

O contrato

7.10 — O contrato a efectuar entre o contratante e o contratado deve especificar as responsabilidades de cada um quanto ao fabrico e ao controlo do produto. Os aspectos técnicos do contrato devem ser delineados por pessoas competentes, com conhecimento adequado de tecnologia farmacêutica, análise e práticas de bom fabrico. Todos os detalhes de fabrico e análise devem estar em conformidade com a autorização de comercialização e ter a concordância das partes.

7.11 — O contrato deve especificar quais os meios ao dispor da pessoa qualificada para aprovar cada lote, assegurando também que foram fabricados e analisados em conformidade com a autorização de comercialização.

7.12 — O contrato deve especificar claramente quem são os responsáveis pela aquisição de materiais, ensaio e libertação dos mesmos, pela produção, controlo da qualidade, incluindo o controlo em processo, bem como pela amostragem e análises.

Se o contrato se referir só a análises, deve indicar-se se o contratado faz ou não a colheita de amostras nas instalações do fabricante.

7.13 — A documentação de fabrico, de análise e os registos de distribuição, assim como as amostras de referência, devem estar sempre à disposição do contratante.

Todos os registos considerados relevantes para a avaliação da qualidade de um produto, em casos de reclamação ou suspeita de defeitos, devem ser acessíveis e estar especificados nos procedimentos de reclamações e recolhas por defeito do contratante.

7.14 — O contrato deve permitir que o contratante possa visitar as instalações do contratado.

7.15 — No caso de haver um contrato para análises, o contratado deve aceitar ser inspeccionado pela autoridade competente.

CAPÍTULO 8

Reclamações e recolha de produto

Princípio

Todas as reclamações e outras informações que possam relacionar-se com potenciais defeitos do produto devem ser cuidadosamente verificadas, de acordo com procedimentos escritos. De modo a prever todas as contingências e de acordo com o artigo 28.º da Directiva n.º 75/319/CEE, deve haver um sistema estudado para proceder a uma recolha rápida e efectiva, no mercado, de produtos defeituosos ou com essa suspeita, sempre que necessário.

Reclamações

8.1 — A pessoa responsável pelo tratamento das reclamações e pelas decisões que devem ser tomadas deve ser designada, conjuntamente, com um grupo que a possa auxiliar nessa missão. Se esse responsável não for a pessoa qualificada, esta última deve então ter conhecimento de qualquer reclamação, investigação ou recolha.

8.2 — Deve haver procedimentos escritos que descrevam as acções a ser tomadas, incluindo a necessidade de considerar uma recolha, quando o defeito atribuído ao produto é de modo a considerar essa situação.

8.3 — Qualquer reclamação referente a defeitos do produto deve ser registada, com todos os detalhes, e ser minuciosamente investigada. A pessoa responsável pelo controlo da qualidade deve ser, por norma, envolvida no estudo destes problemas.

8.4 — Se um defeito do produto for descoberto ou se houver suspeita de que ele existe num lote, deve ser avaliada a possibilidade de outros lotes terem sido afectados. Se esse lote foi adicionado parcialmente a outros lotes, então também esses devem ser investigados.

8.5 — Todas as decisões e medidas que forem tomadas como resultado de uma reclamação devem ser registadas e referenciadas na documentação dos lotes afectados.

8.6 — O registo de reclamações deve ser regularmente revisto para que se verifique se há problemas específicos ou repetitivos com um dado produto que requeiram especial atenção ou a possibilidade de uma recolha no mercado.

8.7 — Sempre que um fabricante tenha de tomar medidas por uma produção defeituosa, por produto deteriorado ou por graves problemas de qualidade com um produto, deve comunicar este facto à Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos.

Recolhas

8.8 — A pessoa designada para a execução e coordenação de uma recolha deve dispor de um conjunto adequado de colaboradores, que, com a devida urgência, actuem em todos os aspectos da missão para que foram designados. A pessoa nomeada deve ser, por via de regra, independente dos departamentos de comercialização e vendas. Se o responsável indicado não for a pessoa qualificada, então esta última deve ser devidamente informada da situação.

8.9 — Devem ser estabelecidos procedimentos escritos, regularmente revistos e actualizados, sempre que necessário, de maneira que uma recolha decorra rapidamente.

8.10 — As operações de recolha devem estar preparadas para que arranquem prontamente e em qualquer momento.

8.11 — Todas as autoridades competentes de qualquer país onde um produto que necessita de ser sujeito a uma recolha foi distribuído necessitam de ser rapidamente informadas.

8.12 — Os registos de distribuição devem ser rapidamente obtidos e, logo que uma recolha seja desencadeada, devem ser entregues à pessoa designada para a dirigir. Deve também ser preparada uma lista em que constem os armazenistas, hospitais ou outros pontos de distribuição. Esta lista deve conter moradas e núme-

ros de telefone actualizados, incluindo os números a contactar fora das horas normais de serviço. Nestas listas devem constar também os produtos exportados e as amostras médicas.

Nos registos de distribuição devem figurar sempre o número do lote e a quantidade distribuída.

8.13 — Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados em separado, em área restrita, onde aguardem uma decisão sobre o seu destino.

8.14 — Os progressos do processo de recolha devem ser registados e, no final, deve ser feito um relatório em que conste a reconciliação entre a quantidade distribuída do produto e a quantidade recolhida durante a operação.

8.15 — A eficiência dos procedimentos de recolha deve ser avaliada com uma periodicidade regular.

CAPÍTULO 9

Auto-inspecções

Princípio

A auto-inspecção deve ser feita para que se assegure que as práticas de bom fabrico estão implementadas e estão a ser seguidas, propondo, quando necessário, medidas correctivas.

9.1 — Os assuntos de pessoal, instalações, equipamento, produção, controlo da qualidade, distribuição dos medicamentos, procedimentos para o controlo das reclamações, programa de recolhas e auto-inspecções devem ser revistos com programas preestabelecidos, de modo a comprovar a sua conformidade com os princípios da garantia de qualidade.

9.2 — As auto-inspecções devem ser conduzidas de forma independente, mas detalhada, por pessoa ou pessoas competentes designadas pela empresa. Auditorias independentes por peritos externos podem considerar-se úteis.

9.3 — Todas as auto-inspecções devem dar origem a um relatório. Os relatórios devem conter todas as observações decorrentes da inspecção e, quando for caso disso, mencionar também as medidas correctivas. As correcções efectuadas em consequência das recomendações feitas durante a inspecção devem constar num relatório escrito.

NORMAS SUPLEMENTARES

1 — Fabrico de preparações estéreis

Princípio

O fabrico de preparações estéreis necessita de cuidados especiais, de modo a minimizar os riscos de contaminação microbiológica, de partículas e de contaminação por pirogénios.

O atingir destes objectivos depende muito de destreza, do treino e da atitude do pessoal envolvido neste tipo de operações. A garantia de qualidade assume grande importância neste campo e as operações devem seguir escrupulosamente métodos de preparação e procedimentos cuidadosamente estabelecidos e validados.

Nota. — Estes conceitos não substituem os capítulos correspondentes do Guia, realçando apenas pontos específicos do fabrico de preparações estéreis.

Generalidades

1 — O fabrico de preparações estéreis deve ser feito em áreas limpas, em que a entrada do pessoal e dos materiais é feita por antecâmaras. As áreas limpas devem ser mantidas num estado de limpeza convencional e alimentadas com ar adequadamente filtrado.

2 — As operações para a preparação dos componentes, preparação do produto, enchimento e esterilização têm de ser feitas em áreas limpas e separadas.

3 — As áreas limpas para o fabrico de produtos estéreis são classificadas, de acordo com as características adequadas do ar, nas classes A, B, C e D. Essas características são especificadas na tabela seguinte:

Sistema de classificação do ar para o fabrico de produtos estéreis

Classes	Número máximo de partículas permitidas por metro cúbico igual ou superior a:		Número máximo permitido de microrganismos viáveis por metro cúbico.
	0,5 µ	5 µ	
A (fluxo laminar)	3 500	Nenhuma	Menos de 1 (*)
B	3 500	Nenhuma	(*) 5
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	500

Notas

O sistema de fluxo de ar laminar deve produzir uma velocidade homogénea do fluxo de 0,30 m/s, quando vertical, e 0,45 m/s, quando horizontal.

Num bom sistema de ventilação equipado com filtros HEPA, o número de renovações de ar por hora deve ser superior a 20, de modo que se atinja as classes B, C e D.

Os valores indicados com (*) serão viáveis quando resultarem de um número de amostras consideravelmente grande.

Os números indicados como valor máximo para as partículas correspondem, aproximadamente, ao US Federal Standard 209 C.

É considerado como aceite não ser possível demonstrar a conformidade com os padrões de partículas num dado ponto de enchimento, quando a operação está em progresso, devido ao facto de o produto gerar por si só partículas ou gotículas.

4 — Cada operação de fabrico requer um ar com um nível de limpeza apropriado, de modo a minimizar os riscos de contaminação por partículas ou microrganismos do produto ou dos materiais que estão a ser manuseados. Os n.ºs 5 e 6 indicam as classes mínimas admissíveis para as diferentes operações de fabrico. As condições ambientais em partículas e em microrganismos dadas no quadro anterior têm de ser mantidas na zona próxima sempre que o produto esteja presente.

As condições ambientais devem ser mantidas mesmo que sejam alteradas na zona envolvente e recuperadas após um curto período de limpeza.

A utilização de barreiras tecnologicamente absolutas e de sistemas automatizados, para evitar a intervenção humana nas áreas de operações, têm evidentes vantagens para a garantia da esterilidade dos produtos fabricados.

Quando estas técnicas forem utilizadas, as recomendações feitas nestas «Normas suplementares», especialmente quando se tratar de qualidade do ar e do seu controlo, continuam a aplicar-se, com uma adequada interpretação dos termos «zona de trabalho» e «ambiente».

As operações de fabrico são divididas em duas categorias: a primeira, em que a preparação é esterilizada no fim, depois de ter sido fechada hermeticamente no seu recipiente final; a segunda é constituída por aquelas em que alguns dos passos ou todos têm de ser conduzidos em condições assépticas.

Produtos esterilizados no recipiente final

5 — A preparação das soluções deve ser efectuada em ambiente de classe C, de modo a conseguir uma contagem baixa em partículas e microrganismos adequada para a filtração e esterilização. Pode utilizar-se um ambiente de classe D, desde que se tomem precauções para minimizar a contaminação, como, por exemplo, o uso de recipientes fechados.

Quando se fabricarem soluções parentéricas de grande volume, as zonas de trabalho têm de estar sob um fluxo laminar que garanta um ambiente de classe C. Recomendam-se também as mesmas condições para a produção de soluções parentéricas de pequeno volume.

A preparação e o enchimento de pomadas, cremes, suspensões e emulsões devem ser geralmente feitos num ambiente de classe C antes de serem submetidos à esterilização final.

Preparações assépticas

6 — O manuseamento das matérias-primas deve ser feito num ambiente de classe C se houver uma filtração estéril no final. Caso contrário, usa-se uma zona de ambiente de classe A integrada num ambiente de classe B.

A preparação de soluções que são sujeitas a uma filtração estéril durante o processo de fabrico pode ser feita em ambiente de classe C; caso contrário, deve ser preparada numa zona de ambiente de classe A, integrada num ambiente de classe B.

O manuseamento e o enchimento de produtos preparados assepticamente, sejam de grande ou pequeno volume, devem ser feitos em ambiente de classe A, integrado num ambiente de classe B.

A preparação e o enchimento de pomadas, cremes, suspensões e emulsões devem ser feitos em ambiente de classe A, integrado num ambiente de classe B, se a operação decorrer em contentor aberto e sem filtração.

Pessoal

7 — Só entrará nas áreas limpas o pessoal estritamente necessário. Este facto é particularmente importante quando se tratar de preparações assépticas. Todas as inspecções e controlos devem ser feitos do lado de fora das áreas, sempre que possível.

8 — Todo o pessoal, mesmo o de limpeza e de manutenção, que trabalhe nestas áreas deve receber formação periódica, focando a preparação de produtos assépticos, conhecimentos básicos de microbiologia e de higiene. Quando houver pessoal que não tenha sido treinado, como, por exemplo, pessoal de outras empresas que tenha de entrar nestas áreas para proceder a reparações, há que tomar todos os cuidados necessários e submetê-lo a uma supervisão muito cuidada.

9 — O pessoal que tenha estado directamente envolvido em trabalhos com tecidos animais ou culturas de microrganismos não pode entrar nas áreas de produção estéril diferentes daquelas sem que tenha feito uma descontaminação adequada, seguindo procedimentos rigorosos e claramente definidos.

10 — O pessoal envolvido em operações assépticas deve observar normas rigorosas de higiene pessoal e de limpeza e ainda estar instruído para comunicar situações de saúde anormais em que possa disseminar mais contaminantes do que o usual.

É conveniente uma inspecção médica do pessoal sempre que as situações o justifiquem. Quando haja determinado pessoal que possa constituir um risco de contaminação microbiológica, deve haver alguém competente que tome as decisões adequadas.

11 — Não é permitido trazer para as áreas limpas os fatos que se usam na rua. O pessoal que entra nos vestiários onde vai mudar de roupa já deve trazer vestidos os fatos que habitualmente se usam na fábrica. Tem de haver procedimentos escritos quanto à lavagem e mudança de roupa.

12 — A qualidade da roupa a utilizar deve ser adaptada ao processo que vai decorrer, de modo a evitar a contaminação do produto.

13 — Não é permitido usar dentro das áreas limpas relógios de pulso, adornos ou cosméticos que possam originar partículas.

14 — A roupa a usar deve ser adequada à classe de ambiente em que o pessoal vai trabalhar. A roupa a utilizar para cada caso é a seguinte:

Classe D — o cabelo e as barbas, quando as houver, têm de estar cobertos. Tem de ser usado um fato protector, com sapatos apropriados ou meia-bota. Devem ser tomadas medidas que evitem qualquer contaminação vinda do exterior da área limpa.

Classe C — o cabelo e as barbas, quando as houver, têm de estar cobertos. Tem de ser usado um fato completo com calças, ou de duas peças, apertado nos pulsos e fechado no pescoço. Devem ainda usar-se sapatos apropriados ou meia-bota. O tecido não pode largar fibras ou partículas.

Classe B — o cabelo e as barbas, se as houver, têm de estar completamente cobertos com um capuz integral e têm de entrar na gola do fato. A face tem de estar coberta com uma máscara que evite a disseminação de gotículas. As mãos têm de estar cobertas com luvas de borracha ou de plástico, esterilizadas e não pulverizadas. Os pés têm de estar cobertos com meias-botas esterilizadas. As bainhas das calças têm de estar dentro das botas, assim como a bainha das mangas dentro das luvas. Todo o fato não pode libertar fibras ou partículas, assim como não pode permitir que partículas do corpo passem para fora.

15 — Por cada período de trabalho na classe B, cada um dos operadores deve ter à sua disposição um equipamento limpo e esterilizado, como foi descrito acima, ou, pelo menos, uma vez por dia, se os resultados do controlo deste procedimento o justificarem. As luvas devem ser regularmente desinfetadas e as máscaras mudadas em cada sessão de trabalho. A utilização de roupa não reutilizável pode justificar-se nalgumas circunstâncias.

16 — A roupa das zonas limpas deve ser lavada e limpa, de modo a haver uma garantia de que mais tarde não vai libertar contaminantes indesejáveis nas áreas onde vai ser utilizada. Lavandarias destinadas só a este tipo de roupa são consideradas como uma boa solução. Peças de equipamento rotas pelo uso, deficiente lavagem ou esterilização podem aumentar o risco de libertação de partículas. Tanto a lavagem como a esterilização devem obedecer a procedimentos escritos.

Instalações

17 — Nas áreas limpas, as superfícies expostas têm de ser lisas, impermeáveis e sem fissuras, para minimizar a libertação ou a acumulação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e de desinfectantes, quando for caso disso.

18 — Para reduzir a acumulação de poeiras e facilitar a limpeza, devem evitar-se recantos de limpeza difícil, saliências, prateleiras, armários e equipamento desnecessário.

As portas devem ser simples e sem recantos de limpeza difícil; as portas deslizantes não podem ser utilizadas, pelas razões apontadas.

19 — Os tectos falsos devem ser estanques, para evitar a contaminação do espaço através deles.

20 — Tanto a tubagem como as condutas de qualquer espécie devem ser instaladas sem ressalto, para que se possam limpar facilmente.

21 — Os esgotos e as bacias devem ser evitados, sempre que possível, e devem ser excluídos das áreas onde decorram operações assépticas. Quando tiverem de ser instalados, devem ser desenhados, localizados e mantidos de modo a minimizar o risco de contaminação microbiológica. Devem ser ligados com sifões eficientes, facilmente laváveis e com respiradouros que evitem o refluxo.

22 — Os vestiários devem ser concebidos como antecâmaras e devem ser usados de modo a estabelecerem diferentes estádios na mudança de roupa que minimizem as contaminações microbiológicas e por partículas da roupa que vai ser utilizada nas operações estéreis. Devem ser insuflados, de modo eficaz, com ar filtrado. Por vezes é aconselhável a utilização de vestiários separados à entrada e à saída das zonas limpas.

Os lavatórios devem ser instalados apenas nos vestiários.

23 — As duas portas da antecâmara não podem estar simultaneamente abertas, devendo haver um sistema que o impeça. Em complemento, deve haver também um sistema de alarme, sonoro ou luminoso, que alerte para a situação indicada. É obrigatória a existência de um destes sistemas.

Equipamento

24 — Deve haver um sistema de ventilação que produza ar filtrado e que mantenha uma pressão positiva da área de operações em relação às zonas circundantes.

A ventilação deve ser eficiente e adequada às condições exigidas. Deve também ter-se especial atenção nas zonas de alto risco, tais como aquelas em que o pro-

duto e os componentes limpos que o contactam estão expostos. As condições de filtração e os diferenciais de pressão podem eventualmente ser reforçados, quando se estiver na presença de estirpes patogénicas, produtos altamente tóxicos ou radioactivos, vírus vivos ou materiais ou produtos bacteriológicos. A descontaminação das instalações e do ar efluente de certas zonas limpas pode ser necessária em certas operações.

25 — É necessário demonstrar que o sistema de ventilação não constitui um risco de contaminação, disseminando partículas originadas por pessoas, equipamento ou operações para as zonas de alto risco do produto.

26 — Deve haver um sistema de alarme para indicar as falhas de ventilação. Deve haver manómetros diferenciais entre as zonas limpas e as circundantes, devendo as diferenças ser registadas periodicamente.

27 — Não é permitida a passagem entre uma zona limpa da classe B e uma área de processamento de classe inferior por tapete rolante, a não ser que este seja esterilizado permanentemente, através de um túnel de esterilização.

28 — Sempre que possível, as ligações, a assistência, a manutenção e as reparações do equipamento devem ser feitas fora das áreas limpas.

Para que essa circunstância se verifique, é necessário que o material tenha sido concebido e instalado com esse objectivo. Se for necessária uma esterilização, esta deve ser feita depois da montagem final do equipamento.

29 — Quando a manutenção do equipamento for feita fora da área limpa, a área deve ser limpa e desinfectada, quando for caso disso, antes de voltar a ser utilizada, se as condições de limpeza e ou assepsia exigidas não forem mantidas durante a assistência ao equipamento.

30 — Todo o equipamento, incluindo o de esterilização, o sistema de ventilação e os sistemas de tratamento de água, incluindo os destiladores, devem ser submetidos a uma manutenção preventiva e a uma validação planeadas.

A utilização do material e dos sistemas após a manutenção tem de ser aprovada pelo controlo de qualidade.

31 — As instalações para tratamento da água devem ser projectadas, construídas e mantidas de modo a produzirem uma água fiável de qualidade adequada. Nenhuma instalação deve produzir mais água do que a sua capacidade. A água deve ser produzida, armazenada e distribuída de modo a evitar o crescimento microbiológico, como, por exemplo, mantendo a circulação constante a temperaturas da ordem dos 70°C.

Higienização

32 — A higienização das áreas limpas é particularmente importante. Estas devem ser frequente e escrupulosamente limpas. Não só os procedimentos escritos mas também os programas de execução têm de ser aprovados pelo departamento de controlo de qualidade.

Quando for necessário utilizar desinfectantes, deve ser usado mais de um tipo. Periodicamente deve ser feito o controlo dos desinfectantes usados, de modo a comprovar que não há neles o desenvolvimento de espécies resistentes.

33 — Os detergentes e os desinfetantes devem ser controlados quanto à contaminação microbiológica. As suas diluições não devem ser guardadas por longos períodos, a não ser que tenham sido esterilizadas. Os frascos que não estejam completamente cheios não devem ser guardados.

34 — Considera-se a fumigação como um processo útil para reduzir a contaminação microbiológica em lugares inacessíveis.

35 — As áreas limpas devem ser controladas durante as operações, a intervalos programados, quanto à contagem microbiológica.

Quando nestas áreas decorram operações assépticas, os intervalos de controlo devem ser mais curtos e os resultados obtidos das contagens devem ser considerados na aprovação dos lotes. É desejável que se façam controlos adicionais fora das operações de produção, quando se faz a validação dos sistemas, limpezas ou fumigações.

Processo de fabrico

36 — Devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação durante todas as fases do processo, incluindo as anteriores à esterilização.

37 — As preparações de origem microbiológica não podem ser feitas, cheias ou usadas para o processamento de outros medicamentos; contudo, vacinas feitas com organismos mortos ou de extractos bacterianos podem ser cheias após a inactivação nas mesmas instalações que outros medicamentos estéreis.

38 — Os processos assépticos ou modificações significativas têm de ser validados, usando meios nutritivos estéreis em simulação do processo que vai ser usado. Esta validação tem de ser repetida a intervalos definidos.

39 — Devem ser tomadas as devidas precauções para que as validações não possam pôr em perigo o processo de fabrico.

40 — As fontes de abastecimento de água, o equipamento para o seu tratamento e a água tratada devem ser controlados, quanto à contaminação química e biológica, e, quando for caso disso, deve também ser feito o controlo para as endotoxinas. Tanto os resultados dos ensaios efectuados como eventuais acções que tenham sido tomadas devem ser mantidos em registo.

41 — As actividades das áreas limpas, principalmente quando decorrem operações assépticas, devem ser restringidas ao mínimo necessário e os movimentos do pessoal devem ser controlados e metódicos, de modo a evitar excessivas dispersões de partículas e organismos, por movimentos inadequados. A temperatura e a humidade não devem originar ambientes demasiado incómodos, tendo em vista o vestuário que é necessário usar.

42 — A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima. A carga microbiológica deve ser controlada antes da esterilização. As especificações devem incluir as exigências de qualidade microbiológica, quando for necessário controlar este parâmetro.

43 — Os contentores e materiais que possam originar fibras devem ser evitados nas zonas limpas e devem ser completamente abolidos quando estiverem a decorrer operações estéreis.

44 — Os componentes, os recipientes e o equipamento devem ser manuseados de modo que não sejam recontaminados após a última fase da operação de limpeza.

45 — O intervalo que decorre entre a lavagem, a secagem e a esterilização dos componentes, dos recipientes e do equipamento, assim como o intervalo que decorre entre a esterilização e a utilização, devem ser o mais curtos possível, sujeitos a um tempo limite, de acordo com as condições de armazenagem.

46 — O tempo que medeia entre o início da preparação de uma solução e a sua esterilização ou filtração esterilizante deve ser o mais curto possível. Para cada produto deve ser estabelecido um máximo, tendo em conta a sua composição e condições de armazenagem.

47 — A contaminação microbiológica deve ser mínima antes da esterilização. Deve ser estabelecido um limite de contaminação, imediatamente antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método que vai ser usado e com o risco de pirogénios. Todas as soluções e, muito especialmente, as de grande volume destinadas à perfusão devem ser filtradas, se possível, por filtros esterilizantes antes do enchimento.

48 — Os componentes, os recipientes e o equipamento ou qualquer outro artigo necessário, nas áreas limpas em que se está a utilizar o processo asséptico, deve ser esterilizado e passado para a área por esterilizadores de porta dupla, embutidos na parede, ou por qualquer outro processo que permita o mesmo objectivo de não consentir a contaminação.

49 — A eficácia de qualquer novo processo deve ser validada e a validação tem de ser repetida, a intervalos regulares, sendo igualmente obrigatória sempre que haja mudanças significativas no processo ou no equipamento.

Esterilização

50 — Todos os processos de esterilização necessitam de ser validados. Deve haver preocupações especiais quando o método que se pretende usar não está descrito na edição vigente da *Farmacopeia Portuguesa* ou quando for utilizado com soluções aquosas ou oleosas simples. Sempre que possível, o método de esterilização pelo calor deve ser o escolhido. Em qualquer caso, o processo de esterilização a utilizar deve estar de acordo com as autorizações de comercialização e de fabrico aprovadas para o produto.

51 — Antes de um processo de esterilização ser adoptado, deve ser verificada a sua adequação e eficácia em relação ao produto, comprovando que são conseguidas as condições de esterilidade desejadas em todos os pontos e tipos de carga que venham a ser processados. Este tipo de trabalho deve ser repetido periodicamente, com intervalos programados, no mínimo anualmente, e sempre que haja alterações significativas do equipamento. Devem ser mantidos os registos dos resultados obtidos nestas validações.

52 — Para que haja uma esterilização eficaz da totalidade do material é necessário que ele seja submetido a um tratamento adequado e que o processo tenha sido delineado para assegurar o fim pretendido.

53 — Os indicadores biológicos devem ser considerados apenas como um método adicional de controlo da esterilização.

Quando estes forem utilizados, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a contaminação microbiológica dos materiais por parte dos indicadores.

54 — Devem existir processos expeditos que permitam a clara diferenciação entre os produtos que não foram esterilizados daqueles que já o foram.

Cada cesto, tabuleiro ou contentor de produtos ou componentes deve ser rotulado de modo evidente, tendo o nome do produto, o lote e a indicação se está ou não esterilizado. Podem ser usadas fitas adesivas indicadoras de que o lote ou sub lote passou pela esterilização, mas há que ter em conta que este sistema não indica forçosamente que o produto ou material estão estéreis.

Esterilização pelo calor

55 — Cada ciclo de esterilização deve ser registado num gráfico, tempo *versus* temperatura, com um detalhe adequado, ou por outro equipamento que permita fiabilidade e precisão.

56 — Deve ser dado tempo suficiente para que a carga a esterilizar atinja a temperatura pretendida antes de começar a contar o tempo de esterilização. O tempo deve ser determinado para cada tipo de carga.

57 — Após a fase de alta temperatura de um ciclo de esterilização, devem ser tomadas precauções para evitar contaminações da carga durante a fase de arrefecimento. Qualquer fluido ou gás que contacte com o produto deve estar esterilizado, a não ser que se possa demonstrar que qualquer recipiente com fissuras não será aprovado para uso.

Calor húmido

58 — A temperatura e a pressão devem ser usadas conjuntamente para controlar o processo. O registador de temperatura deve ser, por via de regra, independente do comando da máquina, devendo haver um termómetro indicador em que as leituras possam ser periodicamente verificadas, por comparação com os valores obtidos no gráfico, durante o período de esterilização. Quando as autoclaves estão ligadas a um esgoto no fim da câmara, pode também ser necessário registar a temperatura neste ponto durante o processo.

Devem fazer-se ensaios periódicos da estanquicidade da câmara, quando a fase de vácuo faz parte do ciclo.

59 — Os artigos a esterilizar, quando não sejam produtos contidos em recipientes estanques, devem ser embrulhados em materiais que permitam a remoção do ar, a penetração do vapor e ainda que evitem a recontaminação após a esterilização. Todas as partes da carga devem estar em contacto com a água ou com o vapor saturado, à temperatura exigida e durante o tempo estipulado.

60 — Deve haver o cuidado de se utilizar para a esterilização um vapor de adequada qualidade que não contenha aditivos a um nível que possa contaminar o produto ou o equipamento.

Calor seco

61 — O processo a utilizar deve incluir um sistema de circulação de ar que mantenha uma pressão positiva, de modo a evitar a entrada de ar que não é estéril. No caso de se optar por um sistema que forneça o ar, este deve passar através de um filtro capaz de reter microrganismos. Quando o processo tem também a intenção de remover pirogénios, devem fazer-se ensaios de confirmação, usando endotoxinas para validar os filtros.

Esterilização por radiações

62 — A esterilização por radiações é usada principalmente com produtos e materiais termo-sensíveis. Por outro lado, muitos medicamentos e materiais de embalagem são sensíveis às radiações; portanto, este método só deve ser aplicado quando não haja efeitos nocivos comprovados experimentalmente. Note-se que a radiação ultravioleta não é, por via de regra, um método aceitável de esterilização.

63 — Durante o processo de esterilização a radiação deve ser medida. Com esse propósito, devem ser usados dosímetros que sejam independentes da quantidade de dose aplicada, dando uma medida quantitativa da dose recebida pelo produto. Os dosímetros devem ser incluídos na carga em quantidade suficiente e tão próximos uns dos outros que permitam assegurar que há sempre um dosímetro na câmara.

Quando se utilizam dosímetros de plástico, estes só devem ser usados dentro do tempo estabelecido para a sua calibração. Igualmente a leitura dos valores deve ser feita tão próxima quanto possível da incidência da radiação.

Os indicadores biológicos apenas podem ser usados como um controlo adicional. Os discos de cor sensíveis às radiações podem ser utilizados para diferenciar as embalagens que foram submetidas às radiações daquelas que não o foram; não podem, no entanto, ser considerados como indicadores de garantia da esterilidade.

Toda a informação obtida durante o processo deve ser registada na documentação do lote.

64 — Os métodos de validação do processo utilizado devem assegurar que os efeitos das variações de densidade das embalagens foram considerados.

65 — Os procedimentos para o manuseamento dos materiais devem assegurar que não há o perigo de mistura entre os produtos irradiados com os não irradiados. Cada embalagem deve ter um indicador sensível às radiações que mostre quais as que foram submetidas, ou não, ao tratamento.

66 — A dose total de radiação deve ser aplicada durante um tempo predeterminado.

Esterilização pelo óxido de etileno

67 — Este método só deve ser usado quando nenhum outro for viável. Durante a validação do processo, deve comprovar-se que não há efeitos nocivos para o produto e que o tempo de eliminação do gás é suficiente para que os resíduos do gás e dos produtos de reacção estejam abaixo do limite definido como aceitável para o produto ou material em questão.

68 — É essencial que haja um contacto directo entre o gás e as células microbianas. Devem tomar-se precauções de modo a evitar a presença de microrganismos incluídos em cristais ou proteínas secas. A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afectar significativamente o processo.

69 — Os materiais devem ser postos em equilíbrio com a temperatura e a humidade exigidas pelo processo antes de serem submetidos à acção do gás. O tempo consumido anteriormente deve ser tomado em conta, de modo a minimizar o tempo anterior à esterilização.

70 — Cada ciclo de esterilização deve ser controlado com indicadores biológicos adequados, usando um número suficiente deles, espalhados pela carga. A informação resultante deve ser registada na documentação do lote.

71 — Os indicadores biológicos devem ser guardados, de acordo com as instruções do fabricante, e a sua eficácia deve ser comprovada com controlos positivos.

72 — Por cada ciclo de esterilização, deve ser registado, na documentação do lote, o tempo utilizado para completar o ciclo, a pressão, a temperatura e a humidade dentro da câmara durante o processo e a concentração do gás. A temperatura e a pressão devem ser registadas em gráficos e estes devem fazer parte do processo.

73 — Após a esterilização, a carga deve ser mantida numa área ventilada, de modo a permitir que o gás residual e os produtos de reacção baixem até ao limite preestabelecido. O processo deve ser validado.

Filtração de medicamentos que não podem ser esterilizados no seu recipiente final

74 — A filtração, por si só, não é considerada suficiente quando a esterilização no recipiente final for possível. Tendo em vista os métodos disponíveis, a esterilização pelo vapor deve ser a preferível. Quando o produto não puder ser esterilizado no seu recipiente final, então as soluções ou líquidos devem ser filtrados para um recipiente previamente esterilizado, através de um filtro estéril com um poro nominal de $0,22\ \mu$, ou menor, ou então com propriedades de retenção de microrganismos. Estes filtros podem remover bactérias e fungos, mas não todos os vírus e micoplasmas. Considerando este facto, o processo de filtração deve ser complementado com algumas fases de aquecimento.

75 — Devido aos riscos potenciais do método de filtração em comparação com outros processos, é aconselhável fazer outra filtração por filtro de retenção de microrganismos imediatamente antes do enchimento.

76 — Não devem ser usados filtros que libertem partículas.

77 — A integridade do filtro deve ser verificada por qualquer método adequado, como o ensaio de bolha, imediatamente depois da utilização.

É igualmente aconselhável fazer o ensaio de integridade imediatamente antes de utilizar o filtro. O tempo gasto para a filtração de um dado volume da solução a granel e o diferencial de pressão durante a operação devem ser determinados na validação do processo. Quaisquer diferenças significativas em relação aos parâmetros determinados devem ser anotadas e investigadas. Os resultados destas verificações devem ser anotados na documentação do lote.

78 — O mesmo filtro não pode ser utilizado para mais de um dia de trabalho, a não ser que essa circunstância tenha sido validada.

79 — Um filtro não pode afectar um produto pela retenção de qualquer dos seus componentes ou pela introdução de outras substâncias.

Acabamento dos produtos estéreis

80 — Os recipientes devem ser fechados por métodos adequados, devidamente validados. A integridade dos recipientes deve ser verificada em amostras, segundo procedimentos adequados.

81 — Os recipientes fechados sob vácuo devem ser submetidos à amostragem e as amostras ensaiadas, para verificar a manutenção do vácuo, após um período de tempo predeterminado.

82 — Os recipientes que contenham produtos parentéricos devem ser inspeccionados individualmente. Quando a inspecção for visual, deve ser feita sob condições, adequadas e controladas, de luz e de contraste.

Os operadores destinados a este trabalho devem ser sujeitos a inspecções periódicas da acuidade visual, com óculos, se os usarem, e ter intervalos frequentes no período de trabalho.

Se forem usados outros métodos de inspecção, o processo tem de ser validado e a fiabilidade do equipamento deve ser verificada periodicamente.

Controlo de qualidade

83 — O ensaio de esterilidade feito no final do lote deve ser considerado como o último de uma série de medidas de controlo pelas quais a esterilidade é assegurada.

84 — As amostras para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote, devendo haver especial incidência nas partes do lote que representam maior risco de contaminação, como, por exemplo:

- a) Produtos que tenham sido cheios assepticamente — as amostras devem incluir recipientes cheios, no princípio e no fim do lote, e ainda após uma paragem significativa da operação;
- b) Produtos que tenham sido esterilizados pelo calor, no seu recipiente final — as amostras devem incluir recipientes das zonas potencialmente mais frias da carga.

85 — Com as preparações injectáveis deve haver especial cuidado no controlo da água, dos produtos intermédios e do produto final quanto às endotoxinas, seguindo o método prescrito na *Farmacopeia Portuguesa*, após a validação para cada tipo de produto. Para as soluções de grande volume para perfusão, o controlo da água e dos produtos intermédios deve ser sempre feito em complemento dos ensaios exigidos pela autorização de comercialização para o produto final.

Quando a amostra mostrar que não há conformidade com as especificações, a causa deve ser investigada e devem ser tomadas providências, quando necessárias.

