



UM QUADRO REGIONAL DE ROTEIROS DE BPF PARA A INDÚSTRIA DE PRODUÇÃO FARMACÊUTICA NA CEDEAO





**QUADRO REGIONAL DE ROTEIROS DE
BPF PARA A INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA NA CEDEAO**

2019



AGRADECIMENTOS

Este documento foi elaborado sob a coordenação geral de Alastair West (Coordenador do Plano de Negócios da ONUDI – Plano de Fabricação Farmacêutica para África) e Kay Weyer (Principal Especialista em BPF) como coautor. Contribuições importantes foram feitas por Martin Nicholson (Especialista em Setor Farmacêutico), Wilko von Klüchtzner (Especialista-Adjunto em Desenvolvimento Industrial), Assane Coulibaly (Coordenador Regional do Projeto) e Uche Sonny-Afoekelu (Especialista Nacional, Nigéria). Os dados técnicos foram fornecidos por Alain Kupferman, Arie Maat, Sue Mann, Nathalie Valle e Ibelema Emeh.

Este documento foi elaborado em estreita colaboração com a Organização Oeste Africana da Saúde (OOAS), representada por Carlos Brito e Sybil Ossei Agyeman Yeboah. Também houve uma intensa colaboração com as autoridades reguladoras nacionais da região, em particular com os pontos focais nacionais, nomeados pelos respectivos Ministérios da Saúde. O setor privado também desempenhou um papel fundamental durante todo o processo, inclusive com a participação de diversas Associações Nacionais de Comércio. Um agradecimento especial é devido à Associação dos Fabricantes Farmacêuticos Oeste-Africanos e a seu Presidente, Okey Akpa.

O presente documento faz parte de uma colaboração contínua entre a OOAS e a Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial (ONUDI) para desenvolver uma estratégia em escala regional para a modernização da indústria farmacêutica em toda África Ocidental. As próximas etapas previstas incluirão a elaboração e a execução de planos de implementação, tanto ao nível regional como nacional, que abrangem o desenvolvimento da indústria farmacêutica visando conformidade com as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) da Organização Mundial da Saúde (OMS). A fase atual do programa é financiada pela OOAS.



Este documento foi produzido sem a edição formal das Nações Unidas. As designações empregadas e a apresentação do material neste documento não implicam a expressão de qualquer opinião por parte do Secretariado da ONUDI concernente à situação legal de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, ou concernente à delimitação de suas fronteiras ou limites, ou seu sistema econômico ou grau de desenvolvimento. Designações tais como “desenvolvido”, “industrializado” e “em desenvolvimento” são destinadas à conveniência estatística e não necessariamente expressam um juízo sobre o estágio alcançado por um determinado país no processo de desenvolvimento. A menção de nomes de empresas ou produtos comerciais não constitui um endosso pela ONUDI.

As opiniões, os dados estatísticos e as estimativas contidos neste documento são de responsabilidade dos autores e não devem ser necessariamente considerados como reflexo das opiniões ou recebimento do endosso da ONUDI. Embora tenha sido tomado muito cuidado para manter a precisão das informações aqui contidas, nem a ONUDI, nem seus Estados membros assumem qualquer responsabilidade por consequências que possam advir do uso deste material.

Este documento pode ser livremente citado ou reimpresso, mas solicita-se o reconhecimento da fonte.

PREFÁCIO

Um maior acesso a medicamentos essenciais de alta qualidade e preços acessíveis é um critério fundamental para permitir que a Comunidade Económica dos Estados da África Ocidental (CEDEAO) e seus Estados membros melhorem a saúde pública de nossos cidadãos. No momento, nossa região depende da importação de aproximadamente 80% de nossos medicamentos essenciais. Esta situação nos deixa vulneráveis às restrições de abastecimento e torna a regulamentação eficaz dos fornecedores da maioria dos nossos medicamentos um enorme desafio para as Entidades Reguladoras de Medicamentos na região. Esta situação também gera outras consequências, como a limitação de nossa capacidade de responder às emergências de saúde da região, e nos torna dependentes da importação de produtos financiados por doadores internacionais, em particular para o tratamento do HIV/SIDA, malária e tuberculose.

A OOAS é a Instituição Especializada da CEDEAO, responsável por garantir o padrão mais elevado possível para a proteção da saúde das pessoas na região, através da harmonização das políticas dos Estados membros, da congregação de recursos e da cooperação conjunta. Como parte de suas iniciativas para cumprir este mandato, a OOAS desenvolveu o Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO (PFRC) em 2014. Esse plano inclui diversos componentes, sendo que o principal visa reduzir nossa dependência em importações através do desenvolvimento da indústria de produção farmacêutica na região.

Conforme detalhado no PFRC, o desenvolvimento do setor farmacêutico é uma iniciativa multifacetada que requer apoio de longo prazo à indústria e às partes interessadas, para que as BPF reconhecidas internacionalmente possam ser alcançadas e mantidas. Esse apoio é necessário a nível nacional e regional, e é imperativo para que os riscos relacionados à segurança e eficácia dos produtos sejam mitigados durante o processo de transição.

Este documento foi elaborado a partir de um processo diagnóstico rigoroso para determinar a atual situação da indústria na região e a variação nos padrões de qualidade atualmente em vigor. Sobretudo, utilizando uma abordagem da análise de riscos por etapas, este documento estabelece um quadro (*framework*) para a modernização das plantas de produção, que pode ser adaptado ao contexto específico de cada país. Desta forma, este documento estabelece princípios comuns para permitir que os Estados membros desenvolvam seus setores de produção farmacêutica de forma que possamos avançar em direção a um mercado regional farmacêutico cada vez mais desfragmentado. Isto beneficiará a todos os Estados membros através da melhoria do acesso a medicamentos essenciais de alta qualidade, que poderão ser produzidos a preços mais acessíveis, se os fabricantes estiverem servindo a um mercado regional de mais de 350 milhões de pessoas, ao invés de mercados menores em escala nacional.

Desenvolver a indústria farmacêutica na região da CEDEAO é uma iniciativa de longo prazo e exigirá que muitos temas sejam tratados, além do comprometimento das partes interessadas. À medida que avançamos neste processo, benefícios significativos serão obtidos. Por exemplo, nós poderemos rapidamente atenuar sérios problemas que, inadvertidamente, poderiam causar a precariedade dos produtos lançados no nosso mercado. Os maiores fabricantes poderão alcançar os padrões internacionais exigidos, para abastecer os mercados financiados por doadores internacionais, de forma mais rápida. Nós poderemos expandir a gama de produtos manufaturados na região por meio da

transferência de tecnologia e atrair investimentos que, além dos benefícios associados à saúde com a melhoria do acesso à medicamentos de qualidade assegurada, o que também contribuirá para o desenvolvimento econômico da região.

Reconhece-se que o desenvolvimento da indústria farmacêutica, para permitir que nos tornemos mais independentes em termos da produção de medicamentos essenciais, é uma iniciativa desafiadora. Entretanto, esta iniciativa é eminentemente possível, e este quadro (*framework*) é o principal componente deste processo. Além disso, este quadro (*framework*) serve como ferramenta para orientar e apoiar a indústria, e monitorar seu desenvolvimento de maneira transparente, assegurando que tenhamos uma unidade regional no que concerne ao processo de modernização da indústria.

A OOAS permanece empenhada em reduzir a dependência da região da CEDEAO das importações, e em melhorar o acesso a medicamentos essenciais de alta qualidade e a preços acessíveis. Este quadro (*framework*) estabelece as diretrizes técnicas e as orientações para a modernização do setor de produção farmacêutica, deste modo, intensificando o alcance dos objetivos de saúde pública da região e de desenvolvimento mais amplos.



A handwritten signature in black ink, reading "Stanley Okolo", is written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to be written on a light-colored background.

Professor Stanley Okolo

Diretor Geral

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	ii
PREFÁCIO.....	iii
ÍNDICE.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
SUMÁRIO EXECUTIVO.....	ix
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 CONSIDERAÇÕES GERAIS PARA O DESENVOLVIMENTO DESTE QUADRO.....	3
3 METODOLOGIA.....	5
3.1 Padrões de referência de BPF.....	5
3.2 Escopo do Quadro.....	5
3.3 Avaliações de base.....	6
3.4 Desenvolvimento dos PACPs.....	7
3.5 Classificação das observações.....	7
3.6 Identificação dos desafios técnicos com base nos resultados das avaliações realizadas.....	8
3.6.1 Ferramenta 1: Categorização da conformidade com cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade.....	8
3.6.2 Ferramenta 2: Categorização do nível geral de conformidade com as BPF da OMS, por parte de um fabricante de PFA.....	9
4 RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE BASE.....	13
4.1 Desagregação pela classificação geral.....	13
4.2 Implicações das avaliações de base para o Quadro Regional de Roteiros de BPF.....	13
5 DESENVOLVIMENTO DE UM QUADRO PERTINENTE PARA TODOS OS PAÍSES: UMA ABORDAGEM GRADUAL DA ANÁLISE DE RISCO VISANDO AS BPF DA OMS.....	15
5.1 Foco das etapas para o aprimoramento gradual das práticas de fabricação atuais para conformidade com as BPF da OMS.....	15
5.1.1 Foco da Fase I.....	15
5.1.2 Foco da Fase II.....	16
5.2 Variação entre países quanto à adoção do Quadro.....	17

5.3	Ponto de entrada do fabricante.....	19
5.3.1	Ponto de entrada para fabricantes na categoria C.....	19
5.3.2	Ponto de entrada para fabricantes na categoria B.....	19
5.3.3	Ponto de entrada para fabricantes na categoria A.....	20
6	FERRAMENTA DE ORIENTAÇÃO TÉCNICA PARA OS FATORES ESSENCIAIS DE QUALIDADE DAS BPF 21	
7	MITIGAÇÃO DE RISCOS.....	23
7.1	Considerações para a mitigação de riscos relacionados à produção.....	23
7.2	Considerações para a mitigação de riscos relacionados ao produto.....	24
8	CONSIDERAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA A IMPLEMENTAÇÃO DO QUADRO REGIONAL DE ROTEIROS DE BPF.....	25
9	RESUMO DO QUADRO.....	27
	APÊNDICE I: FATORES ESSENCIAIS DE QUALIDADE E FOCO DAS AVALIAÇÕES.....	29
	APÊNDICE II: CRONOGRAMA DE AVALIAÇÃO PARA VISITA À PLANTA.....	45
	APÊNDICE III: ORIENTAÇÃO PARA CLASSIFICAR OS RISCOS RELACIONADOS À NÃO CONFORMIDADE DA “PLANTA” E DO “SGQ”.....	47
	ANEXO: FERRAMENTA DE ORIENTAÇÃO ESTABELECIDO AS EXIGÊNCIAS TÉCNICAS PARA CADA FATOR ESSENCIAL DE QUALIDADE.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Ar Comprimido Seco
AVAC	Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado
BAD	Banco Africano de Desenvolvimento
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CEDEAO	Comunidade Económica dos Estados da África Ocidental
FDE (OOS)	Fora da Especificação (<i>Out of Specification</i>)
FDT (OOT)	Fora de Tendência (<i>Out of Trend</i>)
ICH (em inglês)	Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano
NAFDAC (em inglês)	Agência Nacional para a Alimentação e Administração de Medicamentos
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONUDI	Organização das Nações Unidas para Desenvolvimento Industrial
OOAS	Organização Oeste Africana da Saúde
PACP	Plano de Ação Corretiva e Preventiva*
PFA	Produto Farmacêutico Acabado
PFRC	Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO
PIC/S (em inglês)	Convenção de Inspeção Farmacêutica e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica
POP	Procedimento Operacional Padrão
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
TRS (em inglês)	Série de Relatórios Técnicos
USP (em inglês)	Farmacopeia para os Estados Unidos (USP)

* Neste documento o termo PACP é utilizado tendo como foco as correções e ações corretivas

SUMÁRIO EXECUTIVO

A Organização Oeste Africana da Saúde (OOAS) desenvolveu o Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO (PFRC). Este plano apresenta uma abordagem extensiva para melhorar o acesso a medicamentos essenciais na região. Um componente central do plano é reduzir a dependência dos produtos importados de fora da região. O documento, aprovado pelos ministros da Saúde, contém a seguinte missão: *“O PFRC visa estabelecer uma abordagem estratégica para os Estados membros desenvolverem um setor farmacêutico eficaz e eficiente que produza e forneça medicamentos seguros e de boa qualidade aos mercados nacionais, regionais e internacionais”*.

Por que um Quadro é necessário?

Este documento é a base desta abordagem estratégica, visto que apresenta um quadro através do qual os países podem desenvolver suas indústrias farmacêuticas para que elas adiram às BPF internacionais. A conformidade com esta norma (bem como a implementação de processos rigorosos de desenvolvimento e aprovação de produtos) garante que a qualidade dos produtos medicinais seja constantemente assegurada, e que eles sejam seguros e eficazes.

Um quadro/ordenamento para a região é necessário, visto que a desfragmentação do mercado regional será benéfica para todos, e um fator crucial para o alcance desta desfragmentação é a adoção de um conjunto de normas comuns. Entretanto, a situação em 2018, no que concerne aos fabricantes da região da CEDEAO, era extremamente heterogênea, tanto entre países como no interior destes. Quando consideramos cada Estado membro, a Nigéria tem muito mais de 100 fabricantes, Gana tem ao menos 25 fabricantes em atividade, enquanto outros possuem 4 ou menos e alguns não têm nenhum fabricante farmacêutico atualmente. Dentro dos países, as normas de produção variam significativamente, conforme demonstrado pelo processo de avaliação preliminar que é descrito neste documento.

Também é importante notar que a atualização/aperfeiçoamento das normas de produção é uma tarefa de longo prazo e requer não só conhecimento técnico e experiência, mas também uma combinação de vários outros fatores que criem um ambiente favorável para que os fabricantes possam gerar investimentos, tecnologia, recursos humanos, entre outros requisitos. Os fabricantes precisam de apoio e orientação para desenvolver seus negócios, e tempo para implementar os planos de atualização resultantes. De curto a longo prazo, o risco de produtos perigosos entrarem no mercado, através de fabricantes licenciados, pode ser atenuado por meio de várias abordagens conforme descritas neste documento. Entretanto, a adesão definitiva às BPF é a melhor maneira de assegurar a qualidade dos produtos que são fabricados em cada planta de produção.

Este é um documento técnico de referência que apresenta diretrizes e requisitos para que os fabricantes farmacêuticos da região possam modernizar suas instalações. Este é um Quadro geral para a região, que foi adaptado aos contextos nacionais específicos sob a forma de roteiros nacionais de BPF, e corrobora para que empresas em diferentes estágios de desenvolvimento se conformem com as normas internacionais de BPF.

Para desenvolver este Quadro uma metodologia robusta foi utilizada, incluindo a determinação das normas de referência de BPF, a definição do escopo deste Quadro, a realização de avaliações

preliminares padronizadas e o desenvolvimento de uma abordagem que seja relevante para toda região.

As BPF da OMS como normas de referência

As BPF da OMS foram definidas como referência para este Quadro por várias razões, incluindo:

- que estas envolvem normas que são amplamente aceitas ao redor do mundo; e
- que alcançar estas práticas é um pré-requisito para o acesso a mercados financiados por doadores.

Utilizando esta referência como base, o Quadro foi desenvolvido para produtos esterilizados e não-esterilizados de uso humano, mas exclui produtos que incluam moléculas biológicas complexas.

Avaliações de base da conformidade dos fabricantes com as BPF

As avaliações preliminares foram conduzidas em todos os países da região onde ocorre a fabricação de produtos farmacêuticos. No intuito de assegurar a comparabilidade das avaliações, os 17 fatores essenciais de qualidade identificados nas BPF da OMS foram agrupados em subseções que servem de base para a realização das avaliações. Do mesmo modo, um cronograma de avaliações padronizadas foi desenvolvido e utilizado em todas as visitas às plantas de produção. Além disso, as observações realizadas durante as avaliações foram classificadas de acordo com categorias predefinidas como: deficiências “críticas”, “graves” e “outras”.

Conformidade com as BPF é uma função dos aspectos físicos da planta de produção e das questões organizacionais, como os sistemas e os processos de documentação; estes estão resumidos respectivamente como “planta” e “sistemas de gestão de qualidade” (SGQ). Com base nas observações feitas durante as visitas às plantas, cada um dos fatores essenciais de qualidade foi considerado como sendo “adequado”, “precisando de melhorias” ou “inadequado”. Uma análise destes resultados foi utilizada para atribuir uma classificação para a planta e o SGQ como sendo de risco baixo, médio ou alto (1, 2 e 3 respectivamente), em relação aos riscos de conformidade.

A fim de atribuir uma classificação geral de conformidade com as BPF, uma abordagem matricial foi utilizada agregando a classificação para a planta e o SGQ. A categorização para as empresas é: A para um fabricante de risco baixo que está amplamente conforme com as BPF da OMS; B representa um fabricante de risco médio que não está em conformidade com as BPF da OMS, mas apresenta poucos riscos à segurança da produção; e C para um fabricante de risco alto, que não está em linha com as BPF da OMS e onde a magnitude das deficiências representa um risco elevado à segurança da produção.

Um total de 64 empresas foram incluídas na linha de base, incluindo 26 fabricantes analisados e avaliados em Gana, como parte de um outro projeto da ONUDI e 38 empresas analisadas e avaliadas especificamente para este Quadro de Roteiros de BPF da CEDEAO. Na Nigéria, uma metodologia foi desenvolvida para identificar uma amostragem representativa de 25 empresas nas diferentes zonas geopolíticas, o status das BPF encontrado e as formas de produtos fabricadas. Todos os fabricantes da região foram analisados. Os resultados demonstram que a maioria das empresas está atualmente classificada na categoria C, com uma minoria significativa categorizada como B e uma pequena parcela como A.

Resultados das avaliações para a concepção do Quadro

Os resultados das avaliações fundamentaram a estrutura deste Quadro, à medida que este:

- Fornece uma metodologia consistente para a categorização do nível de conformidade com as BPF;
- Fornece uma orientação técnica detalhada e metas para todos os subcomponentes dos 17 fatores essenciais de qualidade (principalmente, ao considerar que as deficiências variam entre países e empresas e, portanto, a adaptação deste quadro à uma situação específica, *inter alia*, requer um documento como este);
- Utiliza uma abordagem baseada na análise de risco, dividida em 2 fases para a atualização dos fabricantes existentes, com cronogramas estabelecidos para que as empresas alcancem a categoria B (i.e., risco médio) de conformidade geral e, posteriormente, a categoria A (i.e., risco baixo – amplamente em conformidade com as BPF da OMS);
- Inclui um acordo que todos os novos fabricantes devem estar em conformidade com as BPF antes de receberem suas licenças de fabricação; e
- Inclui medidas para mitigar os riscos durante o processo de transição para a conformidade com as BPF da OMS.

Além disso, o Quadro reconhece que nem todas as empresas iniciaram o processo no mesmo ponto de partida e que, para as empresas mais avançadas, uma orientação para o alcance das normas internacionais a curto prazo seria útil para permitir/agilizar a capacidade de acesso destas empresas aos mercados financiados pelos doadores internacionais. Portanto, para todas as empresas (e para os reguladores), as orientações detalhadas que constam no Anexo são uma fonte essencial de informação.

A elaboração de Planos de Correção e Ação Corretiva (PACPs) é a base a partir da qual as empresas podem aperfeiçoar suas operações. Todas as empresas analisadas receberam apoio para desenvolver tais planos. A Nigéria é o único país onde há empresas que não foram verificadas e não desenvolveram PACPs como parte desse processo. Os meios para resolver esta situação estão descritos no Roteiro nacional.

O desenvolvimento e a implementação do PACP são medidas fundamentais para a mitigação de riscos; embora a resolução dos problemas mais graves observados deva ser prioridade, o mais breve possível.

Uma outra área de risco concerne à fabricação de categorias de produtos e tipos de produto. Ao implementar este Roteiro, os Estados membros e seus parceiros de desenvolvimento poderiam considerar a utilização das categorizações de conformidade com as BPF, em um determinado momento, como base para definir quais produtos devem ser reservados às empresas de menor risco. Entretanto, a implementação de tal abordagem requer tanto avaliações altamente técnicas das categorias de produtos e produtos individuais, como considerações rigorosas das possíveis consequências de tais ações.

Principais aspectos do Quadro

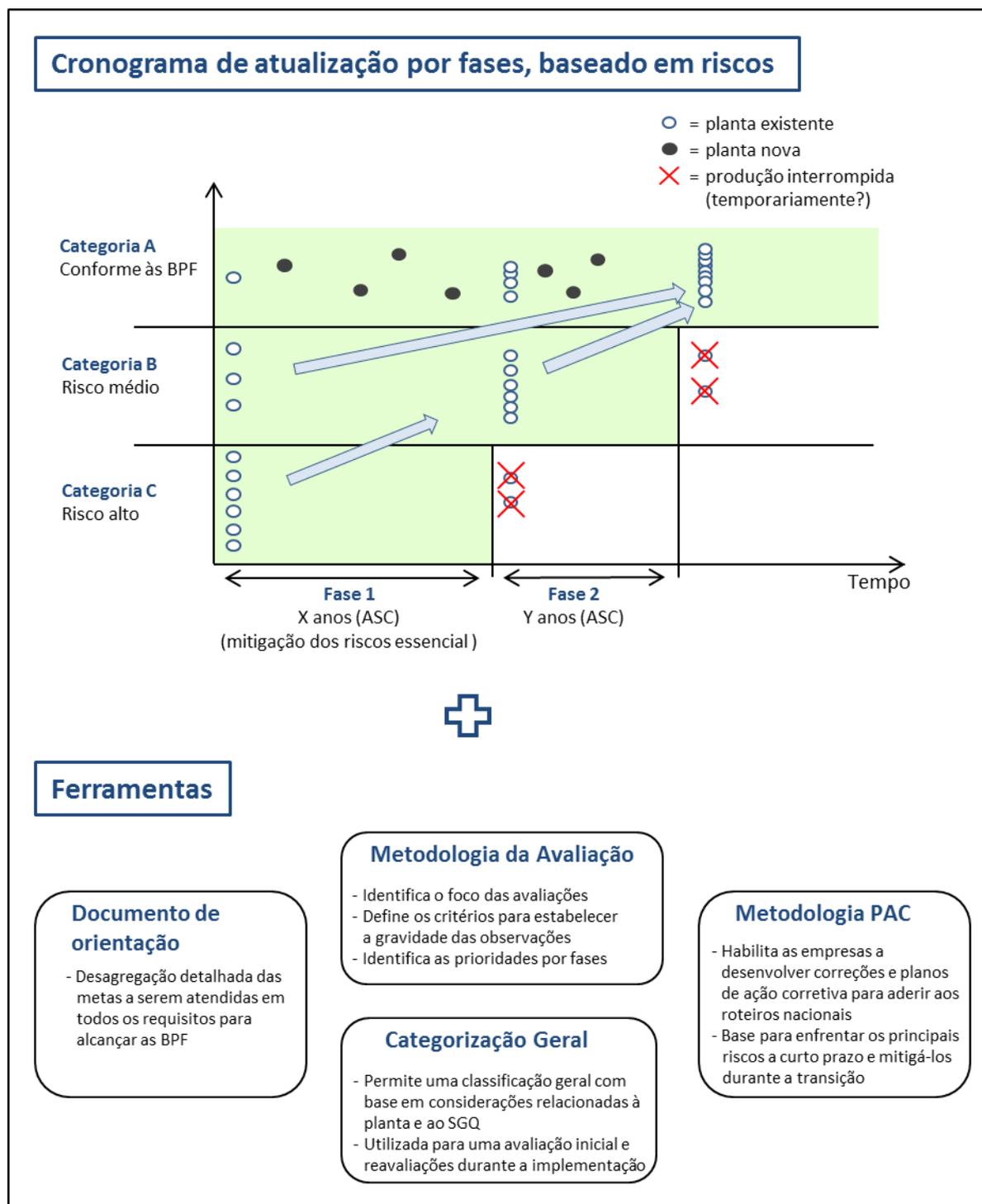
O presente Quadro é formado por ferramentas e orientações, bem como por um cronograma da análise de riscos, por fases, para a atualização/o aperfeiçoamento das normas (vide representação esquemática abaixo). Este Quadro inclui as seguintes ferramentas e orientações:

- Uma ferramenta para avaliar e categorizar o nível de conformidade dos fabricantes individuais com cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade abrangidos pelas BPF da OMS;
- Uma ferramenta para categorizar (e recategorizar) o nível geral de conformidade dos fabricantes individuais com as BPF, como sendo A (risco baixo), B (risco médio) e C (risco alto); e
- Um documento de orientação que decompõe cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade em especificações técnicas e define as ações e os marcos de referência para a implementação, distinguindo aquelas que concernem a aspectos de BPF relacionados à planta e ao SGQ.

O cronograma de atualização contempla os seguintes aspectos:

1. Uma abordagem gradual por fases para a atualização/o aperfeiçoamento dos padrões de BPF, com a fase 1 envolvendo todos os fabricantes que alcançaram no mínimo a categoria B, e a fase 2 envolvendo todos os fabricantes que alcançaram a categoria A, de acordo com as BPF da OMS. (Os cronogramas para cada fase precisam ser determinados).
2. Uma abordagem baseada numa análise de riscos onde as deficiências técnicas que geram as ameaças mais preocupantes à segurança sejam solucionadas em primeiro lugar.
3. Medidas para a mitigação de riscos durante a transição para as normas de BPF da OMS.
4. A exigência de que todas as novas fábricas/unidades de produção atendam as normas de BPF da OMS, antes de estarem licenciadas para a fabricação.

Representação esquemática dos principais componentes do Quadro Regional de Roteiros de BPF



Validação do Quadro

Este Quadro de Regional de Roteiros de BPF para os Estados membros da CEDEAO foi homologado em novembro de 2018, durante a Terceira Oficina Regional, realizada em Abidjan, Costa do Marfim. A Oficina contou com a participação de representantes da OOAS, ONUDI, membros do grupo de trabalho de BPF do PFRC, entidades reguladoras de todos os Estados membros da CEDEAO, representantes das indústrias de todos os países fabricantes, e parceiros locais como a Farmacopeia para os Estados

Unidos (USP) e o Banco Africano de Desenvolvimento (BAD). A reunião foi liderada pelo Presidente da Associação de Fabricantes Farmacêuticos da África Ocidental.

Principais benefícios de uma abordagem de Quadro para a atualização das normas de produção farmacêutica na região

Através da utilização deste Quadro e dos respectivos Roteiros nacionais de BPF, em conjunto com um plano de implementação abrangente,

- As indústrias na região podem seguir uma abordagem unificada para se atualizarem/aperfeiçoarem e, por fim, alcançar as BPF da OMS;
- Os fabricantes mais avançados podem alcançar as normas internacionais em um período relativamente curto, uma condição fundamental para ter acesso aos mercados dos doadores internacionais; e
- Os riscos à saúde pública podem ser mitigados à medida que os fabricantes se atualizam às normas internacionais.

Considerações para a implementação

Este Quadro é um documento de referência. Um plano de implementação detalhado é necessário para permitir que os fabricantes da região atendam a estas exigências e para que as partes interessadas apoiem, exijam e monitorem o progresso alcançado. Ademais, outras dimensões de acesso (ex. viabilidade, disponibilidade, acessibilidade etc.) precisam ser devidamente tratadas. A seção 9 aborda algumas destas questões, como forma de destacar a importância de um plano de implementação para a consecução dos objetivos técnicos deste Quadro e dos respectivos Roteiros de BPF nacionais para que a meta do PFRC possa ser alcançada.

1 INTRODUÇÃO

Em 2015, os chefes de Estado da Comunidade Económica dos Estados da África Ocidental (CEDEAO) aprovaram o Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO (PFRC). Este Plano foi desenvolvido pela Organização Oeste Africana da Saúde (OOAS), estabelecida como agência especializada em 1987. A missão da organização é descrita da seguinte forma:

“O Objetivo da Organização Oeste Africana da Saúde é de oferecer o nível mais elevado possível em matéria de prestação de cuidados de saúde às populações da sub-região com base na harmonização das políticas dos Estados membros, na partilha de recursos e na cooperação entre os Estados membros e os países terceiros a fim de encontrar, colectiva e estrategicamente, soluções para os problemas de saúde da sub-região”.

O documento do PFRC reconhece expressamente que os sistemas de saúde dependem da disponibilidade contínua de produtos farmacêuticos seguros, acessíveis e de qualidade garantida, e que a satisfação desta necessidade seria consideravelmente reforçada a partir do desenvolvimento da indústria farmacêutica na região. O PFRC é um documento prospectivo que estabelece uma visão a longo prazo para os produtos farmacêuticos da região, reconhecendo os benefícios que a proximidade entre a produção e o local de utilização no que concerne a sustentabilidade da oferta. O Plano estabelece uma meta de aumento dos medicamentos produzidos localmente de 30% para 60%.

O documento estabelece uma abordagem geral para o desenvolvimento do setor farmacêutico na região e, desta forma, contribui para a melhoria da saúde pública e para o desenvolvimento da região. Com o objetivo principal de apoiar o desenvolvimento da indústria local, buscando não só atender as necessidades da região, mas também se tornar uma fonte de exportações de alta qualidade. A missão do PFRC abrange:

“O Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO visa estabelecer uma abordagem estratégica para os Estados membros desenvolverem um setor farmacêutico eficaz e eficiente que produza e forneça medicamentos seguros e de boa qualidade aos mercados nacionais, regionais e internacionais”.

A adesão às Boas Práticas de Fabricação (BPF) internacionais é essencial para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos. Entretanto, as BPF abrangem uma série de exigências, que podem ser insustentáveis para os fabricantes que as desconhecem, principalmente quando associadas aos significativos investimentos exigidos em termo de tempo e recursos financeiros, além de toda a *expertise* exigida.

A OOAS admite a necessidade de adotar normas de BPF internacionalmente reconhecidas para os fabricantes da região, mas reconhece que este processo não pode ser realizado de um dia para o outro, sendo necessária uma abordagem estruturada para o alcance deste objetivo. Reconhece-se também que os setores de fabricação farmacêutica na África Ocidental são extremamente heterogêneos, especialmente em termos de tamanho. A Nigéria possui mais de 100 fabricantes em atividade, Gana tem ao menos 25, e os outros países entre 0 e 4 fabricantes. Esta heterogeneidade sugere que soluções técnicas e políticas específicas precisam ser desenvolvidas para cada Estado membro a fim de assegurar que a fabricação de produtos farmacêuticos cumpra com as BPF. Entretanto, também é necessário que um Quadro Regional abrangente (ao qual todos os Estados membros adiram) seja instituído, estabelecendo os principais requisitos para a atualização/o aperfeiçoamento da indústria

às normas internacionais, em um prazo determinado. Desta forma, uma abordagem coerente pode ser aplicada em toda região, contribuindo com os processos de harmonização regulatória em curso e garantindo eficiência em termos de custo a partir do acesso a mercados mais vastos.

Foi com este intuito que a OOAS em colaboração com a Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial (ONUUDI) realizaram um processo de avaliação e de diagnóstico para determinar as normas de fabricação em vigor na região, visando desenvolver Roteiros de BPF para cada Estado membro. O processo também envolveu a elaboração deste Quadro Regional que garante que todos os Estados membros possam aprimorar suas capacidades existentes e/ou desenvolver novas capacidades que atendam às exigências de BPF internacionais com base em uma abordagem comum a toda região.

Este Quadro de Roteiros de BPF Regional para os Estados membros da CEDEAO foi homologado em novembro de 2018, na Terceira Oficina Regional, realizada em Abidjan, Costa do Marfim. A Oficina contou com a participação de representantes da OOAS, ONUUDI, membros do grupo de trabalho de BPF do PFRC, reguladores de todos os Estados membros da CEDEAO, representantes das indústrias de todos os países fabricantes e parceiros locais, como a USP e o BAD. A reunião foi liderada pelo Presidente da Associação de Fabricantes Farmacêuticos da África Ocidental.

2 CONSIDERAÇÕES GERAIS PARA O DESENVOLVIMENTO DESTE QUADRO

A adesão às BPF é essencial para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos medicinais. Para ajudar os fabricantes farmacêuticos na região da CEDEAO a desenvolverem suas indústrias farmacêuticas em direção à conformidade com as BPF da OMS, um quadro técnico foi elaborado para definir as abordagens e atividades a serem adotadas ao nível nacional, a fim de guiar o desenvolvimento do setor industrial de produção farmacêutica com vistas à conformidade com os padrões de BPF da OMS. O Quadro apresentado neste documento deve ser entendido como um documento mestre que descreve uma abordagem permitindo consistência em filosofia, método e requisitos, aos quais os Roteiros ao nível nacional podem aderir.

A abordagem para o desenvolvimento dos fabricantes de produtos farmacêuticos acabados (PFA) em direção às BPF da OMS reconhece a necessidade de mitigação de riscos, durante o processo de transição das práticas de fabricação atuais para a conformidade total com as BPF da OMS. Este Quadro também inclui ferramentas para a normatização de metodologias de categorização dos fabricantes de FPA de acordo com seus níveis de conformidade com as BPF da OMS. Um aspecto central deste Quadro é o anexo técnico, que identifica as atividades específicas e os marcos de referência para a implementação dos fatores essenciais de qualidade, que devem ser tratados durante o percurso de transição para garantir conformidade com as BPF da OMS. Além disso, este documento descreve abordagens para a mitigação dos riscos relacionados à produção e aos produtos durante a implementação deste Quadro.

3 METODOLOGIA

Com o objetivo de desenvolver Roteiros nacionais de BPF e o Quadro Regional, uma metodologia robusta e cientificamente embasada foi utilizada. Os principais componentes desta metodologia foram:

- Determinar as normas de referência de BPF nas quais este trabalho foi baseado;
- Definir o âmbito do Quadro e, assim, o escopo dos Roteiros ao nível nacional;
- Conduzir avaliações de base do nível de conformidade com as BPF na região a partir de ferramentas padronizadas para que a coleta de dados identifique os principais desafios técnicos, a classificação das observações e conformidade geral com as BPF;
- Elaborar um Quadro de Roteiros de BPF que seja relevante para todos os países da região; e
- Incluir medidas para mitigar os riscos durante a transição para conformidade com as BPF.

3.1 Padrões de referência de BPF

Os padrões de BPF internacionalmente reconhecidos, que foram utilizados como referência para a avaliação dos fabricantes farmacêuticos na região da CEDEAO, são as normas de BPF definidas pela OMS no documento *“Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection. Organização Mundial da Saúde, Genebra, 2007”* [em português: “Garantia da qualidade dos medicamentos. Um compêndio de diretrizes e materiais relacionados. Volume 2, 2ª edição atualizada. Boas práticas de fabricação e inspeção”], e posteriormente atualizadas pela Série de Relatórios Técnicos (TRS) da OMS, em particular a TRS 986, Anexo 2.

As BPF da OMS fornecem um padrão unificado baseado nos princípios e nas práticas aprovados pelas principais agências reguladoras do mundo e, portanto, possuem uma ampla aceitação internacional. Além disso, vários fabricantes farmacêuticos da região da CEDEAO se esforçam para alcançar conformidade com as BPF da OMS, uma vez que estas fazem parte dos requisitos para a pré-qualificação de seus produtos pela OMS.

3.2 Escopo do Quadro

O escopo deste Quadro está de acordo com o Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO. Este escopo inclui:

- Fabricantes de produtos farmacêuticos acabados (PFA) para uso humano que fabricam:
 - Medicamentos contendo princípios ativos de baixo peso molecular,
 - Formas farmacêuticas estéril e não-estéril.

O presente escopo exclui:

- Fabricantes de produtos farmacêuticos acabados para uso humano que fabricam medicamentos contendo princípios ativos de alto peso molecular, i.e., produtos biofarmacêuticos;
- Fabricantes de produtos farmacêuticos acabados para produtos veterinários;

- Fabricantes farmacêuticos que não fabricam produtos farmacêuticos acabados, tais como: distribuidores, importadores, atacadistas, fabricantes de matérias-primas, fabricantes de materiais embalagens.

3.3 Avaliações de base

O número de fabricantes farmacêuticos em atividade varia drasticamente na região. Deve-se ressaltar que a ONUDI já realizou avaliações de base para todos os fabricantes de Gana. Com exceção da Nigéria, todos os outros países têm até 4 fabricantes que se enquadram no escopo deste Quadro. Todos estes fabricantes foram analisados como parte deste projeto.

Na Nigéria, há cerca de 182 fabricantes farmacêuticos em atividade. Para que a coleta de dados fosse realizada em tempo hábil, uma amostra representativa destes fabricantes precisava ser inserida. Por este motivo, uma metodologia de amostragem foi desenvolvida para assegurar que um corte transversal representativo dos fabricantes fosse realizado, como parte desta avaliação de base. Este recurso, baseado em avaliações de conformidade com as BPF realizadas pela Agência Nacional para a Alimentação e Administração de Medicamentos (NAFDAC), garantiu que diferentes zonas geopolíticas fossem abrangidas e que diferentes formas de produto fossem incluídas. Após classificar as empresas com base nestes diferentes critérios, as empresas foram convidadas a participar voluntariamente das avaliações. No total 25 empresas foram avaliadas.

As avaliações foram baseadas nos dezessete fatores essenciais de qualidade identificados nas BPF da OMS:

1. Sistema Farmacêutico de Qualidade
2. Utilidades com impacto nas Boas Práticas de Fabricação (BPF)
3. Sanitização e higiene
4. Qualificação e validação
5. Reclamações
6. Recolhimentos de produtos
7. Produção de contrato, análise e outras atividades
8. Autoinspeção, auditorias de qualidade, auditorias e aprovação de fornecedores
9. Pessoal
10. Treinamento
11. Higiene pessoal
12. Instalações
13. Equipamentos
14. Materiais
15. Documentação
16. Boas práticas na produção
17. Boas práticas no controle de qualidade

Cada um dos fatores essenciais de qualidade foi dividido em subseções, para as quais o foco das avaliações foi definido. Através desta abordagem, foi possível assegurar que as mesmas normas e critérios fossem adotados para todos os fabricantes farmacêuticos avaliados. O documento que destaca as subseções e o foco de avaliação para cada um dos fatores essenciais de qualidade mencionados acima pode ser encontrado no Apêndice I.

Com base nos fatores essenciais de qualidade definidos e nas áreas de enfoque, um cronograma de avaliação foi elaborado e uniformemente aplicado a todos os fabricantes envolvidos. Cada fabricante foi analisado por um período de dois dias completos. O cronograma de avaliação é apresentado no Apêndice II.

3.4 Desenvolvimento dos PACPs

Após as avaliações, cada empresa recebeu um relatório sobre os resultados. Com base nestes resultados e treinamento subsequente para a elaboração de planos de ação corretiva e preventiva (PACPs), as empresas desenvolveram PACPs para corrigir as falhas encontradas. Orientações quanto a forma de aprimorar esses planos foram dadas pelos especialistas em BPF que trabalharam a serviço da ONUDI. Todas as empresas avaliadas agora possuem PACPs que devem servir de base para o desenvolvimento de suas atividades. A realização de avaliações complementares e da elaboração de PACPs para a Nigéria é abordada no Roteiro nacional de BPF (empresas voluntárias receberam apoio para a elaboração de PACPs). Ao nível da empresa são estes PACPs que estabelecem a abordagem técnica para satisfazer os requisitos de atualização para o cumprimento das BPF internacionais.

3.5 Classificação das observações

As deficiências observadas foram classificadas com base na compilação da UE sobre procedimentos da comunidade relativos às inspeções e troca de informações (Londres, 3 de outubro de 2014, EMA/572454/2014 Rev. 17) e adaptado para o processo de avaliação:

Deficiência Crítica:

Uma deficiência que tenha produzido ou conduza a um risco significativo de fabricar um produto que é prejudicial ao paciente.

Deficiência Grave:

Uma deficiência que não-crítica,

que tenha produzido ou possa fabricar um produto que não respeite a autorização de comercialização da empresa;

ou

que indica um desvio grave em relação às Boas Práticas de Fabricação;

ou

que indica um desvio grave em relação aos termos dispostos na autorização de fabricação;

ou

que indica uma falha na execução dos procedimentos satisfatórios para a liberação de lotes ou uma falha da Pessoa Autorizada no cumprimento de suas obrigações legais;

ou

uma combinação de várias “outras” deficiências, nenhuma das quais graves por si só, mas que em conjunto podem representar uma deficiência grave e, portanto, devem ser relatadas como tal.

Outra Deficiência:

Uma deficiência que não pode ser classificada como crítica ou grave, mas que indica um desvio em relação às Boas Práticas de Fabricação. (Uma deficiência pode ser considerada como “outra” porque é

considerada pequena, ou porque não há informação suficiente para considerá-la como grave ou crítica.)

3.6 Identificação dos desafios técnicos com base nos resultados das avaliações realizadas

A fim de avaliar o nível de conformidade com as BPF da OMS, por parte dos fabricantes farmacêuticos, e identificar os principais desafios técnicos enfrentados por toda a gama de fabricantes de PFA para estabelecer uma linha de base, duas ferramentas foram desenvolvidas para assegurar a padronização dos resultados:

Ferramenta 1: Categorização da conformidade com cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade

Ferramenta 2: Categorização do nível geral de conformidade com as BPF por parte de um fabricante de PFA

3.6.1 Ferramenta 1: Categorização da conformidade com cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade

Esta ferramenta fornece uma medida do nível de conformidade dos fabricantes com cada um dos fatores essenciais de qualidade. A utilização de classificações simples das observações individuais realizadas durante cada avaliação não é apropriada, devido a variedade das observações individuais. Portanto, com base na classificação das observações realizadas durante as avaliações de BPF, a conformidade com cada fator essencial de qualidade foi determinada através da utilização de uma legenda de classificação. Isto possibilitou que as observações referentes a um fator essencial de qualidade específico pudessem ser avaliadas como um todo, a partir da congregação das observações específicas e, portanto, refletir a conformidade geral do fator essencial de qualidade respectivo com os requisitos de BPF da OMS. Os fatores essenciais de qualidade foram avaliados utilizando as seguintes legendas:

- **Aceitável:** A conformidade de um fator essencial de qualidade com as BPF da OMS foi avaliada como “aceitável” se nenhuma ou somente “outras” (i.e. “pequenas”) deficiências foram observadas em áreas relacionadas a este fator essencial de qualidade específico;
- **Melhorável:** A conformidade de um fator essencial de qualidade com as BPF da OMS foi avaliada como “requerendo melhorias” (abreviadamente: “melhorável”) se poucas (≤ 5) deficiências “graves” foram observadas em áreas relacionadas a este fator essencial de qualidade específico; e
- **Inadequada:** A conformidade de um fator essencial de qualidade com as BPF da OMS deve ser avaliada como “inadequada” se ao menos uma deficiência “crítica” e/ou um número considerável (> 5) de deficiências “graves” foram observadas em áreas relacionadas a este fator essencial de qualidade específico ou se todo o fator de qualidade não estiver disponível em um fabricante.

Esta legenda de classificação atendeu as exigências para avaliar a performance dos fabricantes de PFA, em relação à conformidade com as BPF da OMS para cada fator essencial de qualidade.

Ademais, a ferramenta de avaliação descrita permite a priorização e otimização (*streamlining*) das atividades do PACP do fabricante, através da identificação dos fatores essenciais de qualidade que apresentam o maior impacto na conformidade com as BPF da OMS por parte dos fabricantes.

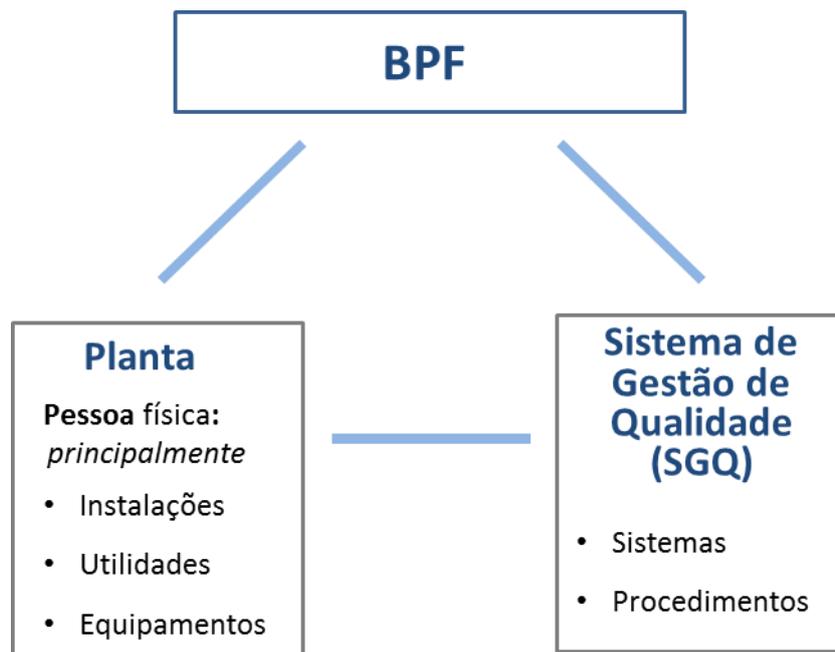
3.6.2 Ferramenta 2: Categorização do nível geral de conformidade com as BPF da OMS, por parte de um fabricante de PFA

A conformidade com as BPF envolve a implementação e a adesão a uma ampla série de requisitos. Dependendo das capacidades financeiras, técnicas e de recursos humanos disponíveis, o nível de conformidade com as BPF pode variar significativamente entre os fabricantes farmacêuticos. O espectro pode abranger de fabricantes de PFA que estão em conformidade com os requisitos de BPF da OMS àqueles que possuem diversos problemas críticos a serem solucionados.

A probabilidade de que exista uma variação significativa no nível de conformidade com as BPF, por parte dos fabricantes da região, exigiu a utilização de uma ferramenta para a categorização do risco de conformidade associado aos fabricantes farmacêuticos em avaliação.

Cada fabricante avaliado foi categorizado de acordo com seu nível de conformidade com as BPF da OMS. Esta categorização é baseada no entendimento de que a conformidade com as BPF é resultado de medidas estruturais e organizacionais. Neste documento, o termo “planta” se refere à entidade física relativa principalmente às instalações, utilidades e equipamentos utilizados para a fabricação de produtos farmacêuticos. O termo “sistema de gestão de qualidade” (SGQ) se refere a todos os sistemas de documentação e procedimentos utilizados por um fabricante para assegurar a conformidade às BPF. A interconexão entre planta, SGQ e BPF é ilustrada na figura 1.

Figura 1: Interconexão entre planta, SGQ e BPF



Esta ferramenta de classificação utiliza uma matriz para categorizar os fabricantes farmacêuticos com base nos dois fatores indicativos de risco de conformidade com as BPF:

- Conformidade da planta com as normas de BPF da OMS; e
- Conformidade dos sistemas de gestão de qualidade com as normas de BPF da OMS.

O termo “risco” neste documento é utilizado exclusivamente em um contexto técnico e refere-se a uma abordagem técnica, sistemática, para avaliar e melhorar a eficácia dos processos de gestão de riscos, controle e governança em conexão com as avaliações de BPF dos fabricantes de produtos farmacêuticos. O termo “risco” é, portanto, utilizado em referência às Boas Práticas de Fabricação e é

um termo técnico aceito por organismos reguladores internacionais, incluindo a OMS e outras organizações como a Convenção de Inspeção Farmacêutica e Esquema de Cooperação em Inspeção Internacional (PIC/S).

Um nível “1”, “2” ou “3” foi atribuído a ambos, planta e sistemas de gestão de qualidade, para classificar a conformidade dos mesmos com as BPF da OMS, com o nível “3” representando um risco alto de conformidade e o nível “1” representando um risco baixo de conformidade.

Uma matriz, apresentada na figura 2 abaixo, foi utilizada para reunir estes dois níveis, a fim gerar uma estimativa do risco de conformidade associado a um determinado fabricante farmacêutico. As classificações de risco resultantes são “A”, “B” e “C”. Uma classificação “C” indica um fabricante de risco alto de não conformidade com BPF da OMS, inclusive causando um risco alto à segurança dos produtos/da produção. Uma classificação “A” indica fabricantes de risco baixo, onde a abordagem existente em relação à produção de produtos farmacêuticos está, de maneira geral, em linha com os requisitos de BPF da OMS.

A fim de aumentar a transparência em relação aos níveis estabelecidos para a conformidade da planta e SGQ com as BPF da OMS, critérios indicadores foram definidos. O Apêndice III apresenta uma ferramenta de orientação para os critérios de níveis.

Figura 2: Matriz de risco para a categorização dos fabricantes de produtos farmacêuticos com base em seus níveis de conformidade com as BPF

		Sistemas de Gestão de Qualidade (SGQ)		
		3 Nenhum SGQ adotado	2 Requisitos são implementados esporadicamente; não há uma abordagem sistemática às BPF	1 Abordagem sistemática conforme às BPF da OMS adotada e implementada
Planta	1 Planta está, em geral, conforme com as BPF da OMS	C	B	A
	2 A planta apresenta deficiências graves em relação às BPF da OMS, mas não prejudica a segurança da produção	C	B	B
	3 Planta inadequada à produção farmacêutica → segurança da produção prejudicada	C	C	C

A	Existing approach towards pharmaceutical manufacturing in general in line with WHO GMP requirements	→	low risk manufacturer
B	Existing approach towards pharmaceutical manufacturing not in line with WHO GMP but reduced risk with regards to production safety	→	medium risk manufacturer
C	Existing approach towards pharmaceutical manufacturing not in line with WHO GMP and high risk with regards to production safety	→	high risk manufacturer

Esta categorização de risco foi utilizada para estabelecer o nível de conformidade com as BPF de todos os fabricantes avaliados. Além disso, esta categorização pode ser empregada para monitorar a evolução dos fabricantes em direção a total conformidade com as BPF da OMS. A presente ferramenta permite identificar se os principais desafios técnicos enfrentados pelos fabricantes de PFA são relacionados à planta ou ao sistema de gestão de qualidade, caso diferenças nos níveis de risco para “planta” e “SGQ” sejam observadas. Ao possibilitar a identificação dos principais desafios técnicos e dos riscos associados às atividades de produção, enfrentados pelos fabricantes individuais, esta ferramenta também facilita a priorização e otimização (*streamlining*) das atividades do PACP. Portanto,

4 RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE BASE

4.1 Desagregação pela classificação geral

No total (incluindo as avaliações realizadas em Gana), 67 empresas foram analisadas, das quais 64 puderam ser classificadas de acordo com seus níveis de conformidade com as BPF internacionais. A maioria das empresas está atualmente classificada como C, com uma minoria significativa classificada como B e uma pequena parcela como A.

As avaliações de base revelaram que a maioria das empresas enfrenta discrepâncias significativas entre suas práticas de fabricação atuais e os requisitos de BPF. Suprimir essas discrepâncias requer tempo e o foco inicial deve incidir sob os problemas que representam o maior risco para a segurança do produto. Assim sendo, este Quadro de Roteiros Regional de BPF utiliza uma abordagem por fases, baseada na análise de riscos, para que as empresas existentes possam avançar de suas práticas atuais para total conformidade com as BPF da OMS. As avaliações revelaram que os principais problemas técnicos - aqueles onde as discrepâncias mais significativas foram encontradas, variam de um país para outro.

As avaliações de base, portanto, revelam a existência de problemas significativos associados à planta, bem como questões relacionadas ao SGQ, que precisam ser resolvidos. Embora a *expertise*, os recursos, o comprometimento da administração, além de outros fatores sejam necessários para tratar problemas relativos à planta e ao SGQ, um reaparelhamento substancial das instalações atuais ou a concepção e construção de novas instalações requerem um tempo considerável.

4.2 Implicações das avaliações de base para o Quadro Regional de Roteiros de BPF

As avaliações de base revelaram que a maioria das empresas incluídas nesta amostra foram categorizadas como sendo de risco alto, uma parcela significativa era de risco médio e ao menos duas empresas pesquisadas nesta amostra estavam, consideravelmente, conforme às BPF da OMS.

Estes resultados são provenientes das avaliações realizadas em todos os países onde atividades de produção eram realizadas no período das avaliações. Estes resultados são apresentados na tabela 2.

Além das avaliações técnicas, consultas diplomáticas foram realizadas com todos os Estados membros, em parte para assegurar o interesse dos mesmos em estabelecer e/ou expandir suas indústrias farmacêuticas. Constatou-se que além dos vários países subcitados que pretendem expandir seus setores farmacêuticos, dois países têm um forte interesse em estabelecer/reiniciar suas atividades de produção farmacêutica em curto prazo e outros irão avaliar suas opções para os diferentes cenários futuros. Entretanto, mesmo os países que não apresentaram um interesse iminente por uma produção doméstica reconheceram que o aprimoramento da produção na região seria um avanço importante, uma vez que ajudaria estes países a combater o flagelo causado por produtos de qualidade inferior e falsificados.

Tabela 2: Número de empresas farmacêuticas em atividade analisadas

País	Número de empresas
Benim	1
Cabo Verde	1
Costa do Marfim	4
Guiné	1
Gana	26*
Mali	2
Nigéria	25**
Senegal	2
Togo	2
* Como parte de outro projeto da ONUDI, um roteiro inicial foi desenvolvido para Gana e durante sua implementação todos os fabricantes farmacêuticos em atividade foram avaliados	
** Indica que uma amostra representativa foi coletada	

Os resultados das avaliações técnicas e das missões governamentais realizadas indicam que um Quadro regional deve fornecer:

1. Uma orientação técnica abrangente para atender aos requisitos de BPF para todos os subcomponentes dos 17 fatores essenciais de qualidade (vide Apêndice 1).
2. Uma abordagem da análise de riscos por fases para o aperfeiçoamento/a atualização dos fabricantes existentes com cronogramas definidos que as empresas devem respeitar para estar, consideravelmente, alinhadas com as BPF da OMS (e, neste íterim, permitir que as empresas consideradas de risco alto alcancem um risco médio).
3. Uma metodologia consistente para categorizar o nível de conformidade com as BPF por parte das empresas, incluindo uma reavaliação à medida que os Roteiros são implementados.
4. Um acordo para que todas as novas empresas estejam em conformidade com as BPF antes de receberem suas licenças de fabricação e uma lista de controle (*checklist*) de considerações que pode ser utilizada pelos reguladores como ponto de referência.
5. Medidas para mitigar os riscos à segurança da produção durante a transição para conformidade com a OMS, em particular para os fabricantes atualmente classificados como C.

5 DESENVOLVIMENTO DE UM QUADRO PERTINENTE PARA TODOS OS PAÍSES: UMA ABORDAGEM GRADUAL DA ANÁLISE DE RISCO VISANDO AS BPF DA OMS

O contexto no qual ocorre a fabricação varia consideravelmente entre Estados membros e as empresas da região operam atualmente em níveis muito diferentes de conformidade com as BPF. A fim de assegurar que o percurso para a transição das práticas de produção atuais para conformidade com as BPF da OMS seja exequível e cientificamente embasado, uma abordagem da análise de riscos, por fases, para o desenvolvimento das práticas de produção locais em direção a conformidade com as BPF da OMS foi utilizada, levando em consideração os resultados das avaliações de BPF realizadas.

Todos os fabricantes avaliados foram categorizados de acordo com seus níveis de conformidade com as BPF da OMS e utilizando a “Ferramenta 2: Categorização do nível geral de conformidade com as BPF da OMS por parte de um fabricante de PFA”, descrita acima. Esta ferramenta define três categorias de risco para os fabricantes de PFA, com base em seus níveis de conformidade com as BPF da OMS, a saber:

- Categoria “A”: Abordagem para a produção farmacêutica, em termos gerais, conforme as BPF da OMS → **Fabricante de risco baixo**
- Categoria “B”: Abordagem para a produção farmacêutica não conforme as BPF da OMS, mas com riscos reduzidos, em relação à segurança da produção → **Fabricante de risco médio**
- Categoria “C”: Abordagem para a produção farmacêutica não conforme as BPF da OMS e com risco alto em relação à segurança de produção → **Fabricante de risco alto**

Como esta ferramenta determina três categorias de risco, duas fases são necessárias para uma melhoria gradual da categoria “C” para a categoria “A”:

- Fase I fornecendo uma orientação para a transição da categoria “C” para a categoria “B”, e
- Fase II fornecendo uma orientação para a transição da categoria “B” para a categoria “A”.

5.1 Foco das etapas para o aprimoramento gradual, a partir das práticas atuais de fabricação para conformidade com as BPF da OMS

5.1.1 Foco da Fase I

Durante o período de aprimoramento da categoria “C” para categoria “B” o foco inicial deve ser a mitigação dos riscos imediatos, causados por não conformidades graves com as BPF da OMS em curto e médio prazos, para permitir um aprimoramento gradual das práticas atuais visando as BPF da OMS. A mitigação de riscos tem que ser realizada ao nível do fabricante, no âmbito das orientações estabelecidas no Roteiro nacional de BPF e, portanto, alinhadas com o quadro regional. Uma vez mitigados os riscos imediatos, é fundamental focar no aprimoramento dos desafios técnicos que exercem o maior impacto na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos fabricados. Logo, este deverá ser o foco da Fase I.

As avaliações de base realizadas como parte deste projeto, e aquelas efetuadas para o desenvolvimento e implementação do Roteiro de BPF para Gana, ressaltaram que um motivo característico para os baixos níveis de conformidade geral com as BPF eram deficiências relacionadas à planta. Tendo em vista que as alterações nas plantas de fabricação existentes ou mesmo a construção

de uma nova planta são atividades que demandam muito tempo - devido aos processos de construção e a necessidade de garantir recursos financeiros suficientes para financiar o projeto, tais alterações ou a construção de novas plantas devem ser realizadas na etapa inicial deste percurso gradual para a conformidade com as BPF da OMS e, portanto, devem ser tratadas como parte das atividades da Fase I.

O foco da Fase I pode ser resumido do seguinte modo:

- Mitigação de riscos causados por não conformidades graves com as BPF da OMS,
- Aprimoramento / Implementação dos fatores essenciais de qualidade com os quais os fabricantes demonstraram menor conformidade, geralmente envolvendo a realização de obras / alterações nas plantas para aderir aos requisitos de BPF da OMS.

Utilizando a abordagem acima, os fabricantes de PFA que, inicialmente, foram avaliados na categoria “C” devem atingir a categoria “B” no fim da fase I, uma vez que as deficiências relacionadas à planta não devem mais representar um risco alto à segurança da produção e, ao menos, um SGQ implementado esporadicamente deve estar em vigor.

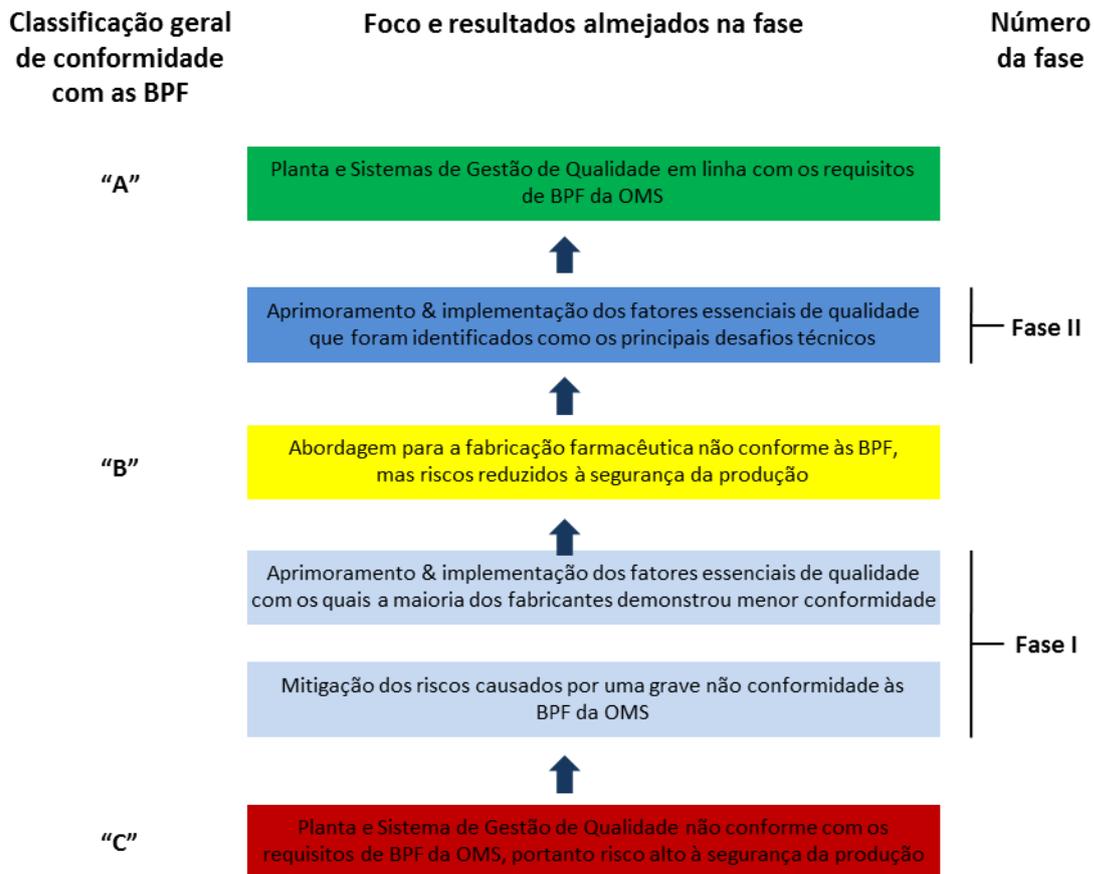
5.1.2 Foco da Fase II

Durante a Fase II, que envolve a transição da categoria “B” para categoria “A”, o foco será o alcance da conformidade geral com as BPF da OMS, através da resolução daqueles aspectos de BPF que não foram abrangidos durante a Fase I. Isto significa que a Fase II do Quadro de Roteiros de BPF (e conforme aplicável aos Roteiros ao nível nacional) terá como foco central aqueles fatores essenciais de qualidade que não foram identificados como principais desafios técnicos e, portanto, não foram solucionados durante a Fase I. Ao término da Fase II, tanto as medidas estruturais (“planta”) quanto as organizacionais (“SGQ”) atenderão aos requisitos, logo, os fabricantes de PFA estarão operando de acordo com as BPF da OMS.

Esta abordagem gradual da análise de riscos, visando a conformidade total com as BPF da OMS, é graficamente representada na figura 3. A definição das diferentes fases do Roteiro de BPF é baseada na gravidade das deficiências em relação às BPF da OMS e no risco de conformidade atribuído aos fabricantes farmacêuticos da região. Logo, este Quadro inclui a mitigação de riscos e uma abordagem gradual que constituem os pilares centrais que são adaptados às exigências específicas dos Roteiros ao nível nacional.

Esta trajetória gradual, por fases, em direção à conformidade com as BPF da OMS permite uma abordagem flexível que considera os diferentes níveis de conformidade com as BPF da OMS, por parte dos fabricantes de PFA em um determinado país. A categoria de risco atribuída ao fabricante individual permite que cada fabricante identifique seu nível de ingresso no Roteiro de BPF e, portanto, o número de fases a ser concluído para alcançar conformidade com as BPF da OMS. Neste contexto, é necessário salientar que os fabricantes de PFA, que entram neste percurso por fases na categoria “B”, devem avaliar a necessidade de mitigação dos riscos imediatos, causados pela não conformidade com as BPF da OMS, até que correções apropriadas e ações corretivas sejam implementadas.

Figura 3: Percurso por fases, baseado na análise de riscos, em direção à conformidade total com as BPF da OMS



5.2 Variação entre países quanto à adoção do Quadro

Conforme previamente discutido, este Quadro foi desenvolvido para abranger as variações significativas entre os setores dos diferentes Estados membros e os diferentes tipos de Roteiro que foram desenvolvidos ao nível nacional. A tabela a seguir apresenta uma breve descrição destes diferentes cenários.

Tabela 3: Panorama dos diferentes cenários para adoção dos componentes estratégicos de acordo com a dimensão da atividade farmacêutica em um país

Etapa	Países sem fabricantes de PFA	Países com até 10 fabricantes de PFA	Países com mais de 10 fabricantes de PFA
Avaliação de base dos fabricantes	Não aplicável	Avaliação de todos os fabricantes de PFA	Avaliação de uma amostra representativa dos fabricantes
Identificação dos desafios técnicos	Não aplicável	Realizada para cada fabricante	Realizada inicialmente para uma amostra representativa dos fabricantes. Utilização das ferramentas para identificar os principais desafios técnicos no país. Verificação dos principais problemas técnicos identificados durante a fase de implementação do documento de orientação.
Conteúdo dos Roteiros de BPF	O Roteiro de BPF fornece orientação de como estabelecer uma produção em conformidade com as BPF, anterior às operações da planta dadas as considerações técnicas específicas de cada país.	Cada fabricante avaliado para desenvolver uma linha de base. O Roteiro baseado em conclusões e PACPs desenvolvidos para cada país. Orientação para o estabelecimento de novas instalações conforme às BPF.	Desenvolvimento de Roteiros de BPF completos e específicos para cada país detalhando o percurso para a transição, das práticas de fabricação atuais para conformidade com as BPF da OMS, por parte de TODOS os fabricantes de PFA dentro do escopo deste projeto. Empresas voluntárias na Nigéria auxiliadas para desenvolver PACPs. Implementação envolvendo a avaliação e o apoio para desenvolver PACPs, para todos os fabricantes em atividade, exigindo que qualquer novo fabricante de PFA esteja em conformidade com as BPF da OMS para obter uma licença de fabricação.

5.3 Pontos de entrada dos fabricantes

5.3.1 Ponto de entrada para fabricantes na categoria C

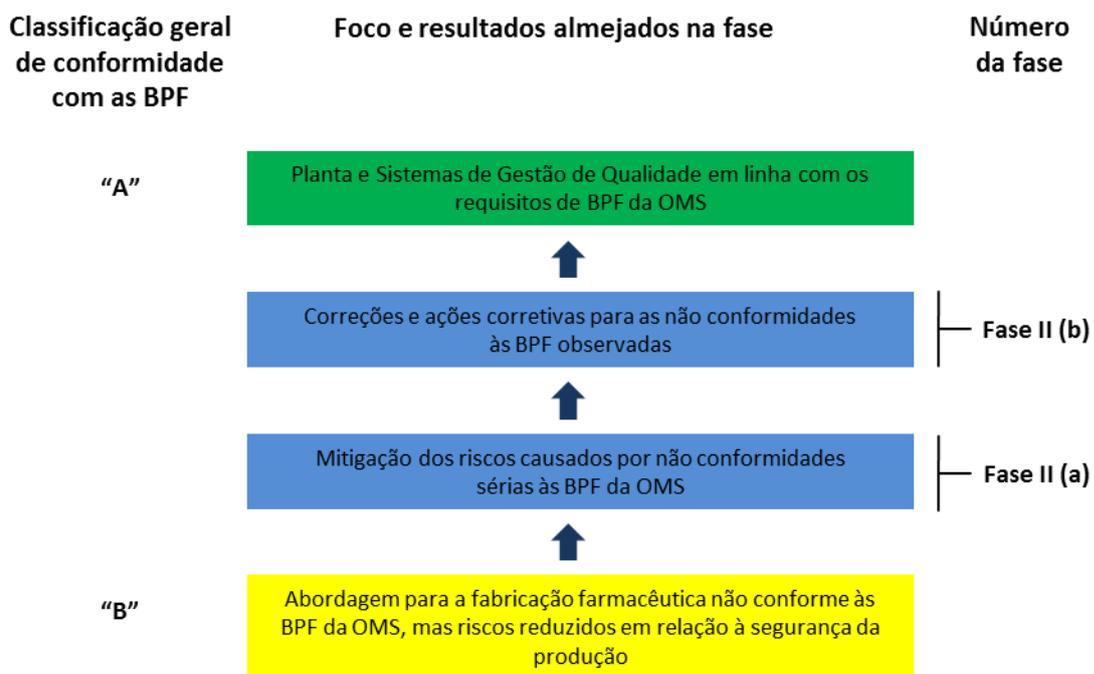
Conforme demonstrado pelas avaliações realizadas durante as visitas à planta, os fabricantes estavam operando em diferentes níveis de conformidade com as BPF. Portanto, diferentes empresas iniciaram o processo em diferentes pontos. As especificidades estão descritas com mais detalhes nos Roteiros nacionais. Porém, as empresas podem inicialmente ser classificadas como C, B, ou A. Todas as empresas classificadas como C iniciaram o processo na fase 1.

5.3.2 Ponto de entrada para fabricantes na categoria B

Os fabricantes de PFA, que inicialmente estão classificados na categoria “B”, não estão operando em consonância com as BPF da OMS mas, apesar das não conformidades observadas, a abordagem da fabricação não conduz a um risco alto em relação à segurança da produção. Como os fabricantes de PFA já operam na categoria “B”, a Fase I não é necessária. Os fabricantes terão que concluir a Fase II para alcançar a conformidade com as BPF da OMS. A Fase II deve ser subdividida em: uma Fase II inicial (a) que terá como foco a mitigação de quaisquer riscos relacionados à produção, e a Fase II (b) que terá como foco as correções e ações corretivas para as não conformidades observadas, garantindo a observância das BPF da OMS e, conseqüentemente, o aperfeiçoamento em direção à categoria “A” é alcançado.

Este percurso por fases baseado numa análise de riscos, visando à conformidade com as BPF da OMS, por parte dos fabricantes de PFA inicialmente avaliados na categoria “B” está graficamente representado na figura 4.

Figura 4: Percurso por fases, baseado na análise de riscos, em direção a total conformidade com as BPF da OMS – fabricantes de PFA inicialmente avaliados na categoria “B”



5.3.3 Ponto de entrada para fabricantes na categoria A

Os fabricantes de PFA que foram inicialmente classificados na categoria “A”, como resultado das avaliações de BPF realizadas, estão operando em observância com as BPF da OMS. Logo, não deve haver necessidade de uma mitigação dos riscos iniciais. Não há Fase I e Fase II definidas para estas unidades de produção. Todavia, será requisitado a estes fabricantes de PFA a preparação de correções e ações corretivas, na medida em que forem necessárias, para corrigir as deficiências observadas durante as avaliações.

6 FERRAMENTA DE ORIENTAÇÃO TÉCNICA PARA OS FATORES ESSENCIAIS DE QUALIDADE DAS BPF

Uma ferramenta para prestar orientação sobre as especificidades técnicas de cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade foi desenvolvida, com base nas exigências de BPF da OMS e nas deficiências típicas observadas durante as avaliações. Para cada fator essencial de qualidade, esta ferramenta define as ações e os marcos de referência para a implementação, separando aquelas que concernem à aspectos relativos à planta e aquelas que concernem a SGQ.

As especificidades técnicas desta ferramenta de orientação estão resumidas no Anexo deste Quadro.

A ferramenta fornece orientação em relação ao desenvolvimento e aos requisitos de implementação da planta e sistemas de gestão de qualidade alinhados com as BPF da OMS. As especificidades técnicas detalhadas para cada fator essencial de qualidade devem ser lidas em conjunto com as respectivas diretrizes de BPF da OMS. As especificidades técnicas podem ser utilizadas por fabricantes de PFA e autoridades reguladoras em suas trajetória em direção às BPF da OMS da seguinte maneira:

I. Fabricantes existentes

Os fabricantes de PFA existentes podem utilizar a ferramenta de orientação, em conjunto com outras ferramentas disponibilizadas para a verificação e análise dos resultados da avaliação na seção 4 deste Quadro, a fim de realizar uma análise de intervalo entre seus níveis atuais e os níveis almejados de conformidade com os requisitos de BPF da OMS e seguir uma abordagem por fases em direção ao preenchimento das lacunas identificadas.

II. Novos fabricantes

Os novos fabricantes de PFA podem utilizar esta ferramenta de orientação para assegurar que todos os elementos e sistemas necessários são levados em consideração, e para checar que os aspectos relacionados à planta e ao SGQ estão em consonância com os requisitos de BPF da OMS, antes de solicitarem suas licenças junto às autoridades reguladoras.

III. Autoridades reguladoras

As autoridades reguladoras podem utilizar esta ferramenta de orientação para revisar os critérios de licenciamento para as unidades de produção novas e existentes, a fim de aprimorá-las gradualmente até que elas estejam alinhadas às exigências de BPF da OMS.

7 MITIGAÇÃO DE RISCOS

Um aspecto central durante a implementação deste Quadro para desenvolver os fabricantes de PFA da região da CEDEAO em direção às normas de BPF da OMS é a mitigação de riscos durante a transição das práticas de fabricação existentes para a total conformidade com as BPF da OMS, por parte dos fabricantes já operacionais. Durante esta transição das práticas atuais de fabricação para conformidade com as BPF da OMS, dois tipos diferentes de riscos devem ser considerados:

- Riscos relacionados à produção, e
- Riscos relacionados ao produto

Riscos relacionados à produção são os riscos causados pela não conformidade com as BPF da OMS, que no pior cenário podem comprometer a segurança da produção.

Riscos relacionados ao produto são os riscos atribuídos a natureza de certas formas farmacêuticas e de produtos que incluem fatores de risco, tais como: a complexidade dos processos de fabricação, o risco da perda de controle durante a fabricação, o risco dos produtos causarem ou serem suscetíveis à contaminação e à contaminação cruzada, a faixa terapêutica, as condições de armazenamento exigidas, a disponibilidade das especificações e as características das substâncias e produtos tais como: a solubilidade, a presença de polimorfismo, a classificação bioquímica dos ingredientes farmacêuticos ativos e questões de estabilidade.

7.1 Considerações para a mitigação de riscos relacionados à produção

Os fabricantes são solicitados a preparar planos de ação corretiva para as não conformidades observadas. Um dos principais aspectos durante a preparação destes planos de ação corretiva é a mitigação de riscos decorrentes das deficiências observadas. Para a maioria dos fabricantes de PFA, a transição das práticas de fabricação atuais para a conformidade com as BPF da OMS deverá ser um processo demorado. Particularmente nos casos onde a implementação das correções em um prazo razoável não é possível devido às deficiências graves - por exemplo, quando modificações estruturais na planta ou o estabelecimento de um sistema completo de gestão de qualidade sejam necessários, o fabricante terá que definir e implementar ações adequadas para mitigar os riscos identificados até que as correções adequadas e as ações corretivas para estas deficiências sejam implementadas. Esta necessidade de mitigação inicial dos riscos é um pilar central da abordagem baseada na avaliação de riscos, descrita na seção 5 deste documento. Durante a transição de suas práticas atuais para conformidade com as BPF da OMS, os fabricantes de PFA só deveriam ser autorizados a continuar suas atividades de produção caso as medidas adequadas para mitigação de riscos relacionados à produção durante este processo de transição tenham sido implementadas. Além disso, os fabricantes de PFA terão que assegurar que seus planos de ação corretiva aderem aos cronogramas e marcos de referência do projeto conforme determinado para a implementação deste Quadro e dos Roteiros nacionais de BPF.

Outro aspecto para a mitigação dos riscos relacionados à produção, durante a implementação deste Quadro, é a própria abordagem gradual baseada numa análise de riscos que é utilizada. Esta abordagem assegura que as deficiências mais graves sejam solucionadas na fase inicial, uma vez que estas deficiências causam maior impacto na segurança da produção (correções e ações corretivas para as deficiências mais graves observadas são geralmente tratadas na fase inicial, se necessário).

7.2 Considerações para a mitigação de riscos relacionados ao produto

Durante a transição das práticas atuais de produção para a conformidade com as BPF da OMS, por parte dos fabricantes de PFA já existentes, além dos riscos relacionados à produção, os riscos relacionados à natureza do produto precisam ser considerados como parte da estratégia de mitigação de riscos. Os riscos relacionados ao produto variam por categorias de produtos e produtos individuais e as duas dimensões devem ser consideradas se e quando restrições de fabricação forem aplicadas.

Tal abordagem poderia ser baseada numa categorização de risco dos fabricantes, conforme descrita pela “Ferramenta 2”, na seção 4 deste documento, e na classificação de risco para medicamentos essenciais realizada pela OMS^{1,2}. Deste modo, a categoria de risco de um fabricante, em relação às BPF da OMS, poderia servir de base para mitigar os riscos relacionados ao produto, durante a transição das práticas atuais de produção para a conformidade total com as BPF da OMS. Tal abordagem poderia ser baseada no documento da OMS² que descreve uma metodologia para determinar o nível de risco de uma “Perda potencial do estado de controle” e para o “Risco de contaminação baseado na forma do produto”.

Os riscos associados aos produtos dentro destas categorias variam significativamente, por exemplo: de acordo com: a complexidade dos processos de fabricação exigidos, a faixa terapêutica, as condições de armazenamento, a disponibilidade das especificações etc. Portanto, as considerações acima podem servir como base para identificar os riscos relacionados ao produto, mas é necessário empregar mais variáveis que reflitam inteiramente os riscos inerentes ao nível do produto.

A questão da mitigação de riscos relacionados ao produto e a adoção de políticas e ferramentas para alcançar aquele fim é altamente técnica e precisa levar em consideração o contexto estratégico. Existem benefícios colaterais potenciais, uma vez que, através da identificação dos “produtos de risco alto” para os quais suficiente capacidade de qualidade assegurada esteja em vigor dentro da região (por exemplo), um incentivo significativo para o aperfeiçoamento/a atualização das normas de BPF poderia ser estabelecido para restringir as atividades de produção àquelas empresas que atendem as normas exigidas. Porém, tal abordagem requer considerações criteriosas em relação às ramificações e às potenciais consequências imprevisíveis. Portanto, uma avaliação detalhada e uma análise de cenário precisam ser empregadas para desenvolver tal metodologia a ser utilizada durante a implementação do Quadro de Roteiros. Além disso, um estreito alinhamento e uma colaboração com outras iniciativas lideradas pela OOAS - em particular, a Iniciativa para a Harmonização da Regulamentação dos Medicamentos - seriam necessários. Os riscos relacionados ao produto poderiam ser resolvidos através de orientações regulatórias específicas, ao invés de serem abordados como questões de desenvolvimento industrial mais amplas que precisarão ser tratadas na implementação deste Quadro e dos respectivos roteiros ao nível nacional

¹ Organização Mundial da Saúde. Concept paper for discussion. A framework for risk-based identification of essential medicine products for local manufacturing in low- and middle-income countries. WHO Drug Information. Vol. 30, No. 2, 2016.

² Organização Mundial da Saúde. A risk-based identification of essential medicines for local manufacturing in low-and middle-income countries. Working document QAS/16.682. Draft document for comment. August 2016.

8 CONSIDERAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA A IMPLEMENTAÇÃO DO QUADRO REGIONAL DE ROTEIROS DE BPF

Este é um documento de referência técnica que define um Quadro Regional a partir do qual os Roteiros ao nível nacional serão implementados. A operacionalização deste Roteiro requer que diversas considerações estratégicas sejam levadas em conta. Por exemplo, a indústria exigirá um pacote de apoio que a permita investir no aperfeiçoamento/modernização das operações de fabricação e o acesso à *expertise* necessária para conduzir este trabalho, bem como para operar as instalações de maneira sustentável e de acordo com padrões reconhecidos intencionalmente. Há muitas outras áreas de apoio que precisarão ser consideradas pela indústria e pelas partes interessadas.

Entretanto, talvez as questões mais críticas a serem resolvidas sejam relacionadas à obtenção de consenso entre os Estados membros sobre os aspectos do próprio Roteiro e a medida na qual os Estados membros da CEDEAO podem avançar em direção a um mercado único para produtos farmacêuticos.

Por exemplo, o Quadro estabelece uma abordagem em duas fases para desenvolver o setor. É necessário estabelecer prazos para a conclusão de cada fase. No geral, a fase 1 poderia levar de 3 a 5 anos e a fase 2 poderia ser concluída nos dois anos subsequentes. Todavia, as enormes diferenças entre os países sugerem que alguns poderiam alcançar total conformidade relativamente rápido, enquanto outros precisarão de muito mais tempo. Esta pode ser igualmente uma consideração central para os países não fabricantes, uma vez que estes podem considerar que suas supostas indústrias (que deveriam estar conforme às BPF desde o início) estariam em desvantagem (sujeitas à incentivos relacionados ao desempenho que possam vir a ser considerados) até que todos os fabricantes sejam obrigados a operar conforme às BPF.

A natureza dos incentivos que os países podem oferecer para apoiar os fabricantes também precisa ser levada em consideração e, eventualmente, as faixas e os tipos definidos, para evitar que o setor seja demasiadamente beneficiado em determinados países, e ao mesmo tempo permitir que todos os fabricantes possam investir e competir com os produtos importados. Estas questões serão dificultadas pela existência de diversas moedas na região, onde depreciação e taxas de juros podem oscilar ao longo do tempo.

Do mesmo modo, mesmo que exista um processo em andamento para harmonização da regulamentação e uma tarifa externa comum em vigor, ainda existem barreiras não tarifárias significativas para o comércio intra-regional de medicamentos. O nível em que estas podem ser reduzidas pode também incidir diretamente nos cronogramas de implementação dos estágios do Quadro. Em última instância, os cronogramas podem ser específicos para um determinado país ou estabelecidos ao nível regional.

Durante o desenvolvimento do Quadro e dos Roteiros ao nível nacional, o grau de conformidade com as BPF para as empresas analisadas foi mantido em caráter altamente confidencial. Assim que todos os fabricantes forem analisados e à medida que as empresas se desenvolvem, pode ser útil tornar essas categorizações disponíveis às entidades específicas ou de modo mais geral. Este é um assunto altamente complexo e sensível, mas que deve ser considerado como parte da abordagem de implementação.

Fundamental para a abordagem do Roteiro são o desenvolvimento de PACPs e a recategorização das empresas. Um mecanismo robusto, transparente e eficiente para o monitoramento da implementação do PACP e para a recategorização das empresas precisará ser desenvolvido.

Para finalizar este Quadro e os Roteiros ao nível nacional, um plano de implementação precisará resolver estas questões e outras. Consequentemente, a consecução dos benefícios que poderiam ser acumulados, a partir do alcance dos objetivos deste Quadro, exigirá um plano de implementação de longo prazo, detalhado e dotado dos recursos necessários.

9 RESUMO DO QUADRO

Este Quadro é formado por diferentes ferramentas e um cronograma de aperfeiçoamento/atualização, por fases, baseado em uma análise de riscos. Este cronograma é representado graficamente na figura 5 abaixo.

As ferramentas incluem:

- Uma ferramenta para analisar e categorizar o nível de conformidade dos fabricantes individuais com cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade abrangidos pelas BPF da OMS;
- Uma ferramenta para categorizar (e recategorizar) o nível geral de conformidade dos fabricantes individuais com as BPF, sendo A (risco baixo), B (risco médio) e C (risco alto); e
- Um documento de orientação que desagrega cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade em especificações técnicas e define as ações e os marcos de referência para a implementação, distinguindo aquelas que concernem aos aspectos de BPF relacionados à planta e ao SGQ.

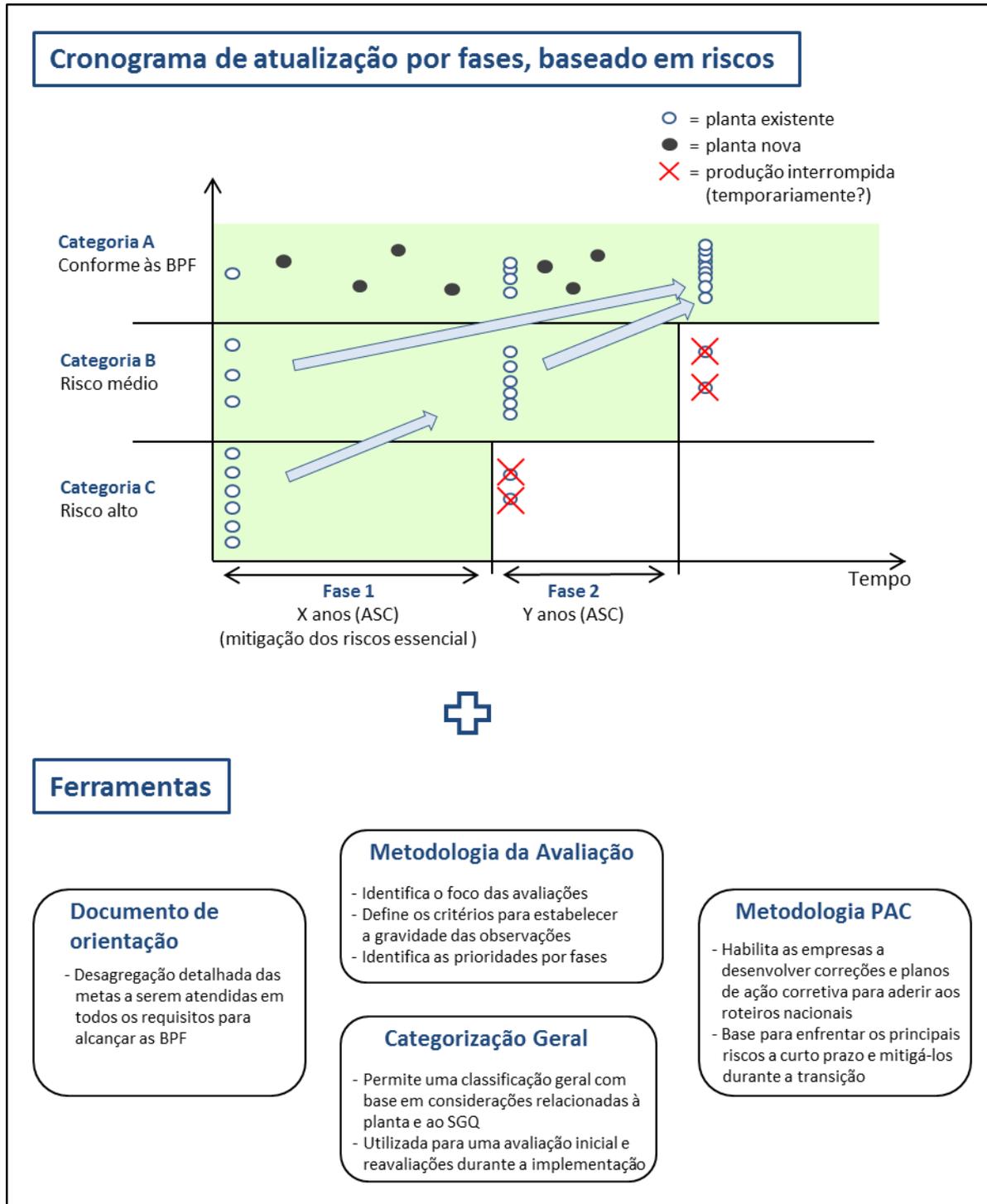
O cronograma, por fases, baseado em uma análise de riscos envolve:

1. Uma abordagem gradual, por fases, para a atualização das normas de BPF, com a fase 1 envolvendo todos os fabricantes que alcançaram no mínimo a categoria B e a fase 2 reunindo todos os fabricantes que alcançaram a categoria A, de acordo com as BPF da OMS. (Os cronogramas para cada fase precisam ser determinados.)
2. Uma abordagem baseada em uma análise de riscos onde as deficiências técnicas que representam as ameaças mais preocupantes à segurança sejam solucionadas em primeiro lugar.
3. Medidas de mitigação de riscos durante a transição em direção às normas de BPF da OMS.
4. A exigência de que todas as novas fábricas/unidades de produção estejam em conformidade com as BPF da OMS, antes de estarem licenciadas para a fabricação dos medicamentos.

Através da implementação metodológica e compreensiva, estes componentes fornecem uma base através da qual:

- As indústrias de toda a região podem seguir uma abordagem unificada para se aperfeiçoarem/se atualizarem e, por fim, alcançar as BPF da OMS;
- As empresas mais avançadas podem alcançar os padrões internacionais em um prazo relativamente curto, uma condição fundamental para ter acesso aos mercados dos doadores internacionais; e
- Os riscos à saúde pública podem ser mitigados à medida que as empresas se atualizam às normas internacionalmente reconhecidas.

Figura 5: Representação esquemática dos principais componentes do Quadro Regional de Roteiros de BPF



APÊNDICE I: FATORES ESSENCIAIS DE QUALIDADE E FOCO DAS AVALIAÇÕES

As exigências de BPF da OMS foram definidas em 17 fatores essenciais de qualidade. Na tabela 4, cada um desses elementos é dividido em subseções, nas quais o foco das avaliações foi definido.

Tabela 4: Fatores essenciais de qualidade, subseções definidas e foco da avaliação

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
1. Sistema de Qualidade Farmacêutica	Geral	Documentos mestre, incluindo Arquivo Mestre da Planta, Plano Mestre de Validação, POP para POPs, manual de qualidade
	Responsabilidades da administração	<ul style="list-style-type: none"> • Organograma • Descrições de cargos e funções • Separação entre Garantia da Qualidade/Controle da Qualidade e produção <p>→ Funcionalidade do departamento de Garantia da Qualidade/Controle da Qualidade</p>
	Liberação de produtos acabados para o mercado	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos e registros de liberação/rejeição • Lista de controle para revisão do lote • Certificação/autoridade responsável pela liberação do lote
	Desvios	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicabilidade do procedimento • Responsabilidades • Procedimento para relato, investigação, ações corretivas e preventivas, registro • Registros • Tendência
	Ação corretiva e preventiva	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicabilidade do procedimento • Responsabilidades • Sistema para identificação, investigação, ação corretiva e preventiva, acompanhamento (<i>follow-up</i>), avaliação da efetividade, revisão • Registros, tendência
	Controle de Mudanças	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicabilidade do procedimento • Responsabilidades • Sistema para solicitação, avaliação/classificação, implementação, pós-implementação, verificação, encerramento • Registros, tendência
	Avaliações regulares da qualidade do produto e do	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão da Qualidade do Produto, incluindo <ul style="list-style-type: none"> ○ Sistema

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
	sistema de gestão da qualidade	<ul style="list-style-type: none"> ○ Conteúdo ○ Aplicabilidade do procedimento ○ Responsabilidades ○ Período de revisão, cronogramas ○ Tendência/ avaliação estatística ○ Monitoramento dos resultados para aprimoramento contínuo ○ Conclusões obtidas ● Revisões Gerenciais ● Procedimentos de autoinspeção (detalhes no ponto 8)
	Gerenciamento de Risco da Qualidade	<ul style="list-style-type: none"> ● Aplicabilidade ● Responsabilidades ● Procedimentos ● Documentação ● Revisão
2. Utilidades com impacto nos requisitos de BPF	AVAC	<ul style="list-style-type: none"> ● Necessidade de sistemas independentes ● Nível de filtragem (Especificações do filtro) ● Recirculação ou ar fresco ● Localização dos filtros ● Posicionamento do ponto de entrada e saída de ar, exaustor de poeira ● Classificações do ambiente <ul style="list-style-type: none"> ○ Temperatura ○ Umidade ○ Troca de ar ○ Partículas ○ Micróbios ● Diferenciais de Pressão ● Design da tubulação ● Limpeza fácil e adequada ● Sistema de alarme ● Direção da corrente de ar ● Conformidade das especificações do design e dos desenhos com a realidade ● Procedimentos de qualificação e requalificação ● Marcação da canalização ● Monitoramento do sistema de AVAC (ex. partículas, micróbios, umidade, temperatura, diferenciais de pressão) ● Operação, manutenção, calibração, POPs, registos para AVAC incluindo programas de pane/interrupção e emergência
	Sistema de água	<ul style="list-style-type: none"> ● Qualidade da água de alimentação

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade(s) da(s) água(s) utilizadas dentro da planta e finalidade do uso • Adequação dos materiais de construção e etapas de purificação utilizadas • Soldagem • Nivelamento das tubulações, capacidade de escoamento • Etiquetagem/marcação da tubulação • Recirculação na velocidade e temperatura adequadas • Capacidade e demanda diária • Válvulas • Posição das portas de amostragem e de usuário • Limpeza e sanitização fácil e eficiente • Sistema de alarme • Conformidade das especificações do design e dos desenhos com a realidade • Etiquetagem das portas de amostragem e de usuário • Procedimentos de qualificação e requalificação • Monitoramento do sistema e da qualidade da água / Teste de controle de qualidade • Operação, manutenção, calibração, POPs, registros
	Vapor	<ul style="list-style-type: none"> • Tipos de utilização do vapor • Adequação do vapor gerado para sua utilização • Qualidade da água de alimentação • Adequação do sistema de geração e distribuição • Conformidade das especificações do design e dos desenhos com a realidade • Etiquetagem das portas de amostragem e de usuário • Procedimentos de qualificação e requalificação • Etiquetagem da canalização • Monitoramento do sistema e da qualidade do vapor / Teste de controle de qualidade • Operação, manutenção, calibração, POPs, registros

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
	Ar comprimido seco	<ul style="list-style-type: none"> • Geração do ar comprimido seco • Nível de filtragem (Especificações do filtro) • Localização dos filtros • Separação de água • Ponto de condensação • Design da canalização/do sistema de distribuição • Limpeza fácil e eficiente • Sistema de alarme • Direção do fluxo de ar • Capacidade e demanda diária
	Ar comprimido seco (cont.)	<ul style="list-style-type: none"> • Conformidade das especificações do design e dos desenhos com a realidade • Etiquetagem da canalização • Procedimentos de qualificação e requalificação • Monitoramento do sistema (ex. óleo, partículas, micróbios, ponto de condensação, integridade do filtro) • Operação, manutenção, calibração, POPs, registros
3. Sanitização e higiene	Programa de higiene e sanitização	<ul style="list-style-type: none"> • Programa implementado, incluindo pessoal, instalações, equipamentos, materiais, contêineres, agentes de limpeza/desinfecção, frequências • Adequação dos agentes de limpeza e sanitização utilizados • Procedimentos, registros, históricos • Programa de monitoramento ambiental de rotina • Sanitização, desinfecção dos esgotos • Teste de eficácia do desinfetante • Limpeza/lavagem do vestuário
4. Qualificação e validação	Plano Mestre de Validação	Abordagem, conteúdo, procedimentos, responsabilidades, cronogramas e requerimentos de documentação para atividades de (re)calibração, (re)qualificação e (re)validação, revisão regular do status e das atividades de calibração/qualificação/validação
	Equipamentos e utilidades de qualificação/calibração	<ul style="list-style-type: none"> • Cronogramas • Frequências de calibração • Elementos de qualificação (QD, QI, QO, QP) • Protocolos • Relatórios • Proporção de equipamentos/utilidades qualificados/calibrados em relação

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<p>àqueles não qualificados/não calibrados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento dos equipamentos/utilidades não qualificados, não calibrados • Responsabilidades • Padrões utilizados e rastreabilidade dos padrões • Acompanhamento/etiquetagem do status de calibração/qualificação
	Processo de validação	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo(s) de processo de validação adotado(s) • Cronogramas • Protocolos/relatórios • Responsabilidades • Definição dos critérios de aceitação • Proporção dos processos validados em relação àqueles não validados • Administração dos processos não validados
	Validação do método analítico	<ul style="list-style-type: none"> • Cronogramas • Protocolos • Relatórios • Responsabilidades • Definição dos critérios de aceitação • Proporção dos métodos validados em relação àqueles não validados • Administração dos métodos não validados
	Validação da limpeza	<ul style="list-style-type: none"> • Cronogramas • Abordagem: produto específico versus equipamento específico • Determinação do(s) pior(es) caso(s) • Períodos de retenção limpo/sujo • Protocolos/relatórios • Responsabilidades • Definição dos critérios de aceitação • Proporção dos procedimentos de limpeza validados em relação àqueles não validados • Administração dos procedimentos não validados
	Sistemas automatizados e computadorizados	<ul style="list-style-type: none"> • Cronogramas • Administração de sistemas autônomos • Administração de sistemas integrados • Responsabilidades • Protocolos • Relatórios

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
	Requalificação e revalidação	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios para requalificação e revalidação • Utilização de revisões anuais para determinar a necessidade de requalificação e revalidação
5. Reclamações	Tratamento das reclamações	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidades • Procedimento para tratamento, investigação, ações corretivas/preventivas • Classificação de riscos • Avaliação da necessidade de recolhimento • Cadastro/registros • Revisão/tendência regular
6. Recolhimentos de Produto	Administração dos recolhimentos de produtos	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidades • Procedimento para tratamento, investigação, ações corretivas/preventivas • Classificação de riscos • Simulação de recolhimento • Cadastro/registros • Revisão/tendência regular • Número e motivos para recolhimentos
7. Produção de contrato, análise e outras atividades	Controle de contrato de empreitada	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidades • Avaliação/verificação das contratadas • Reavaliação/verificação e frequência das contratadas • Auditores e qualificação • Registro, classificação, divulgação das observações • Contratos/acordos • Registros
8. Autoinspeção, auditorias da qualidade, auditorias e aprovação de fornecedores	Autoinspeções e auditorias da qualidade para a verificação da conformidade regulatória e da conformidade com as BPF	<ul style="list-style-type: none"> • Abordagem • Departamentos inspecionados • Frequência • Responsabilidades • Auditores e qualificação • Registro, classificação, divulgação das observações • Programa do PACP • Verificação da efetividade do PACP
	Auditorias e aprovação dos fornecedores	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidades • Avaliação / verificação • Número de fornecedores auditados • Fundamentação/justificação para exclusão de fornecedores dos processos de auditoria • Reavaliação/procedimento de verificação e frequência

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Auditores e qualificação • Registro, classificação, divulgação das observações • Acompanhamentos (<i>follow-ups</i>) • Contratos/acordos • Lista de fornecedores aprovados
9. Pessoal	Geral	<ul style="list-style-type: none"> • Adequação do número de pessoal
	Descrições de cargos e funções	<ul style="list-style-type: none"> • POP • Exemplo de descrições das funções para o pessoal principal • Autoridade e responsabilidades principais • Delegação de funções • Assinadas pelo empregador e pelo funcionário
	Pessoal Principal	<ul style="list-style-type: none"> • Qualificações, experiências • Emprego em período integral • Proporção de pessoal da GQ em relação ao número de pessoal operacional
	Autorizações de acesso às áreas de produção, armazenamento e CQ	<ul style="list-style-type: none"> • Controle de acesso à fábrica • Controle de acesso às áreas restritas dentro da fábrica
10. Treinamento	Treinamento de pessoal	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação das necessidades de treinamento • Programa e cronograma de treinamento • Tipos de treinamento • Conteúdo dos treinamentos • Requisitos para treinamento de treinadores • Frequência do treinamento • Controle de frequência ao treinamento • Avaliação da efetividade do treinamento • Registros de treinamento, incluindo seus respectivos procedimentos de revisão e atualização • Requisitos de treinamento para a equipe de apoio externo/contratadas
11. Higiene pessoal; saúde ocupacional e segurança do trabalho	Saúde ocupacional e segurança do trabalho	<ul style="list-style-type: none"> • Adequação do vestuário/equipamento pessoal protetivo • Instalações de emergência (lava olhos, chuveiros de emergência, equipamentos de combate a incêndio etc.)

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> Programas e frequências das avaliações médicas
	Medidas de higiene	<ul style="list-style-type: none"> Procedimentos de higiene pessoal Roupas de proteção Proibição de comer, beber, fumar e portar/utilizar medicamentos pessoais Restrição de pessoal enfermo ou acometido por doenças contagiosas de trabalhar nas áreas onde há produto exposto
	Treinamento	<ul style="list-style-type: none"> Treinamento externo versus interno Vide ponto 10
12. Instalações	Geral	<ul style="list-style-type: none"> Localização Design/layout e comparação com a realidade Materiais de construção e acabamentos Adequação para operações, limpeza e sanitização Procedimentos escritos e registros de manutenção e limpeza/sanitização Fluxo lógico de materiais, produtos e pessoal Adequação do design para o controle de vetores e parasitas Instalações para controle vetores e parasitas
	Zoneamento para fins de limpeza	<ul style="list-style-type: none"> Conceito de zona limpa e de contenção Separação de áreas Identificação do status da sala
	Áreas auxiliares	<ul style="list-style-type: none"> Separação das salas de descanso e refeitório das áreas de fabricação e CQ Vestiários apropriados Banheiros sem acesso direto as áreas de produção/armazenamento Oficinas de manutenção separadas das oficinas de produção
	Áreas de armazenamento	<ul style="list-style-type: none"> Capacidade de armazenamento e separação apropriada, e controle das várias categorias de materiais/produtos e do status dos materiais/produtos Condições de armazenamento adequadas Separação das áreas de recebimento e expedição

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Áreas de recebimento e expedição → proteção das intempéries e invasão de vetores e parasitas • Armazenamento de substâncias inflamáveis e controladas • Áreas de amostragem para matérias-primas e materiais de embalagem
	Áreas de pesagem	<ul style="list-style-type: none"> • Separação das matérias-primas e materiais intermediários/produtos • Controle de poeira • Limpeza e salubridade • Ambiente
	Áreas de produção	<ul style="list-style-type: none"> • Layout • Sequência de operações, zonas limpas • Espaço físico • Limpeza • Adequação do sistema de escoamento • Prevenção de contaminação e misturas
	Áreas de CQ	<ul style="list-style-type: none"> • Separação do laboratório de controle de qualidade das áreas de produção • Restrição de acesso • Design, layout • Espaço físico, ambiente • Fluxo de amostras, reagentes e pessoal • Separação de procedimentos e áreas de teste • Separação do tratamento de ar entre laboratório e produção • Áreas de armazenamento • Segurança das operações • Disponibilidade dos equipamentos de emergência • Gestão de resíduos
13. Equipamentos	Equipamentos da linha de produção em geral e de CQ, sistemas de suporte	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidade de equipamentos e sistemas de suporte • Desenhos de equipamentos críticos e sistemas de suporte • Sistemas de suporte para energia de reserva (<i>back-up</i>) e fonte de alimentação ininterrupta (<i>UPS</i>) • Adequação para o uso, manutenção e limpeza • Procedimentos de manutenção, cronogramas, históricos • Identificação de status • Administração de equipamentos/sistemas de suporte com defeito

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos/histórico operacional • Marcação da tubulação fixa
14. Materiais	Armazenagem e distribuição	<ul style="list-style-type: none"> • Indicador de status e autoridade competente para a alteração de status • Sistema de movimentação de materiais (FIFO/FEFO), fichas de estoque versus sistema informatizado • Rastreabilidade da movimentação de materiais • Áreas de armazenagem para matérias-primas, materiais de embalagem, rótulos, materiais intermediários e produtos • Procedimentos de controle de estoque • Identificação/rotulagem de materiais • Movimentação e armazenamento de materiais/produtos com diferentes status de liberação • Controle do status de liberação • Controle de validade
	Lubrificantes/líquidos de refrigeração	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade/grau alimentar dos lubrificantes/líquidos de refrigeração em caso de contato com o produto
	Matérias-primas	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade das matérias-primas • Aquisição, recebimento, armazenagem, manutenção e controle • Procedimento para definir as condições de armazenagem das matérias-primas • Códigos das matérias-primas/números de lote específicos do fabricante • Procedimento/Lista de controle para recebimento de matérias-primas e investigação de danos observados durante o recebimento • Identidade de cada contêiner • Procedimentos de pesagem e administração dos materiais pesados • Procedimentos de amostragem
	Materiais de embalagem (material de embalagem primário ou impresso)	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade dos materiais • Aquisição, recebimento, armazenagem, manutenção e controle • Códigos dos materiais/números de lote específicos do fabricante • Procedimentos/lista de controle para recebimento dos materiais e

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		investigação de danos observados durante o recebimento <ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos de amostragem e recebimento • Controle de acesso a ME impressos • Uso dos rolos de alimentação, indicação de emendas • Tratamento de materiais não utilizados
	Produtos intermediários e a granel	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de numeração de lotes • Armazenagem, administração e controle • Procedimentos de amostragem
	Produtos acabados	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de numeração de lote • Armazenagem, administração e controle • Procedimentos de amostragem • Registros de distribuição de produtos • Rastreabilidade dos produtos distribuídos
	Materiais rejeitados, recuperados, reprocessados e retrabalhados	<ul style="list-style-type: none"> • Manuseamento, armazenagem, controle e rotulagem de materiais e produtos não conforme • Procedimentos de retrabalho/reprocessamento ou recuperação de produtos rejeitados
	Produtos retirados	Armazenagem, controle e rotulagem
	Mercadorias retornadas	Armazenagem/manutenção/controle/rotulagem/decisão quanto à utilização futura
	Reagentes e meios de cultura	<ul style="list-style-type: none"> • Armazenagem, recebimento e rotulagem
	Padrões de referência	<ul style="list-style-type: none"> • Armazenagem, recebimento e rotulagem dos padrões primários • Armazenagem e rotulagem dos padrões de trabalho
	Material residual/materiais aguardando destruição	<ul style="list-style-type: none"> • Armazenagem antes do descarte • Procedimento, métodos e frequência do descarte • Destruição de materiais de embalagem impressos e rótulos antes do descarte • Adesão às leis/regulamentos locais
	Agentes para controle de vetores e parasitas	<ul style="list-style-type: none"> • Adequação de produtos rodenticidas, inseticidas e agentes fumigantes

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
15. Documentação	Instruções e procedimentos definidos; sistema para elaboração, multiplicação, checagem, aprovação, revisão regular e controle de versão	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemas/Procedimentos/ Documentos mestre • Responsabilidades • Alteração e correção de documentos • Distribuição aos locais de uso • Controle de documentos/dados em meios eletrônicos
	Manutenção de registros	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemas para registros de fabricação, CQ e distribuição • Rastreabilidade e integridade dos dados • Rastreabilidade do histórico da amostra, padrões/reagentes e qualidade deles, equipamentos, métodos e pessoal • Rastreabilidade dos documentos/lotos • Referenciação de registros aos seus POPs vigentes
	Rótulos	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidade para equipamentos, utilidades, componentes, procedimentos, salas • Práticas de controle de versão • Controle/emissão de rótulos • Conteúdo, inicialização e datação dos rótulos
	Diário de máquinas	<ul style="list-style-type: none"> • Conteúdo • Disponibilidade para equipamentos, utilidades, componentes, procedimentos, locais • Referenciação dos diários de máquina aos seus POPs • Práticas de controle de versão
	Especificações e procedimentos de teste para matérias-primas e materiais de embalagens, produtos intermediários, a granel e acabados	<ul style="list-style-type: none"> • Design, conteúdo, revisão, autorização, distribuição e práticas de controle de versão • Disponibilidade das especificações aprovadas para todos os materiais relevantes para as BPF • Referenciação dos padrões de qualidade • Disponibilidade de farmacopeias
	Registros dos testes	<ul style="list-style-type: none"> • Design, conteúdo, revisão, autorização, emissão, distribuição e práticas de controle de versão • Gestão dos dados eletrônicos/dados gerados por sistemas computadorizados • Rastreabilidade

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> Métodos para a preparação de documentos de trabalho a partir dos documentos mestre
	Registros de processamento de fórmulas mestre/lote	<ul style="list-style-type: none"> Design, conteúdo, revisão, autorização, emissão, distribuição e práticas de controle de versão Disponibilidade de documentos, protocolos e registros para fabricação, incluindo requerimentos com assinaturas e autorizações para linha de despacho, amostragem, teste, monitoramento, revisão e liberação Rastreabilidade do lote Métodos para a preparação de documentos de trabalho a partir dos documentos mestre Registro de desvios Documentação das práticas de reconciliação
	Instruções/Registros de embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Design, conteúdo, revisão, autorização, distribuição e práticas de controle de versão Disponibilidade de documentos, protocolos e registros para embalagem, codificação e rotulagem para incluindo requerimentos com assinaturas e autorizações para linha de despacho, amostragem, teste, monitoramento, revisão e liberação Rastreabilidade Métodos para a preparação de documentos de trabalho a partir dos documentos mestre Registro de desvios Documentação de reconciliação de rótulos e material de embalagem impresso
	POPs e registros associados	<ul style="list-style-type: none"> Sistema, incluindo autorização, emissão, distribuição e controle de versão, prevenção da utilização de cópias não autorizadas Referenciação de registros/históricos relacionados aos POPs Listagem de POPs/índices mestre
	Arquivamento	<ul style="list-style-type: none"> Requerimentos para vários tipos de documentos e registros Procedimento de rastreabilidade/recuperação para documentos arquivados

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Tipo/formato para arquivamento • Condições de armazenagem • Política de segurança/back-up
<p>16. Boas práticas na produção</p>	<p>Prevenção da contaminação cruzada e contaminação bacteriana durante a produção</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenção da disseminação de poeira; controle do fornecimento de ar • Medidas para evitar a contaminação de matérias-primas e produtos por outros materiais e produtos • Limpeza • Monitoramento do ambiente durante as operações de processamento
	<p>Operações de processamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Controle de acesso às instalações de produção • Segregação das operações • Exclusão da produção de produtos não medicinais • Controles em processo • Práticas da linha de despacho, incluindo a documentação • Reconciliação e investigação de discrepâncias de reconciliação
	<p>Operações de embalagem</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Segregação de produtos • Medidas para minimizar os riscos de contaminação cruzada e misturas • Procedimentos relativos ao despacho, incluindo documentação • Controle das operações de impressão • Controles em processo • Reconciliação e investigação de discrepâncias de reconciliação • POP para retorno de materiais não utilizados ao estoque
<p>17. Boas práticas de controle de qualidade</p>	<p>Geral</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independência do CQ em relação à produção e outros departamentos • Instalações, equipamentos e pessoal • Iniciação da amostragem e dos testes • Equipamentos utilizado para os testes • Locais, ambiente dos testes • Autenticidade dos dados/integridade dos dados • Amostras de retenção: tratamento, armazenamento, registro, rotulagem, frequência do desenho das amostras de retenção • Procedimentos FDE/FDT (ou OOS/OOT) • Conserto, procedimentos de manutenção, acordos • Segurança/tratamento de resíduos

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
	CQ de matérias-primas e materiais de embalagem, rótulos, produtos intermediários, a granel e acabados	<ul style="list-style-type: none"> • Manipulação das amostras recebidas e prevenção de contaminação (cruzada) • Aderência aos procedimentos de teste, à qualidade, especificações e registros definidos • Disponibilidade, utilização, tratamento, manutenção, expedição, e quando apropriado teste e emissão dos padrões de referência • Procedimentos para preparação, normatização, rotulagem, utilização, tratamento, manutenção, expedição, teste e emissão de referências internas e normas de trabalho • Teste microbiano, linhagens de referência • Acompanhamento de amostras, incluindo recebimento, registro, armazenagem, expedição para teste • Acompanhamento, armazenagem de reagentes, padrões e meios de cultura • Procedimentos, registros para preparação, manipulação e expedição de reagentes e meios de cultura • Controles para verificar a adequação dos meios de cultura • Históricos/diários, registros • Expedição de documentos controlados • Rotulagem • Procedimentos de limpeza
	Exigências dos testes	<ul style="list-style-type: none"> • Exigências para os testes de matérias-primas, materiais de embalagem, rótulos, materiais intermediários e produtos • Procedimentos de liberação, autoridades • Procedimentos de aprovação/certificação • Avaliação da performance dos analistas • Teste de adequação do sistema
	Revisão do registro do lote	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusão dos registros de CQ durante a revisão dos registros de lote e investigação de discrepâncias/falhas

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco da avaliação
	Estudos de estabilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Programas de teste de estabilidade • Protocolos • Relatórios • Cronogramas • Registros • Condições de estabilidade e monitoramento das condições • Determinação dos prazos de validade

APÊNDICE II: CRONOGRAMA DE AVALIAÇÃO PARA VISITA À PLANTA

Com base nos fatores essenciais de qualidade de BPF, definidos pela OMS, e nas áreas de enfoque da avaliação, um cronograma de avaliação foi elaborado. Este cronograma foi uniformemente aplicado para avaliar os fabricantes de produtos farmacêuticos acabados, na região da CEDEAO, em termos de seus níveis de conformidade com as BPF da OMS. Cada fabricante foi analisado por um período de dois dias completos. Este cronograma de avaliação é apresentado na tabela 5.

Tabela 5: Cronograma de avaliação para a análise de diferenças dos fabricantes farmacêuticos em relação aos seus níveis de conformidade com as BPF da OMS

Dia 1	
Manhã	Chegada
	Apresentações
	Objetivos e escopo da avaliação
	Arquivo mestre da planta
	Estrutura organizacional
	Layout da planta
	Tour pela fábrica:
Tarde	<ul style="list-style-type: none"> • Armazéns <ul style="list-style-type: none"> ○ Áreas de recebimento e depósitos ○ Matérias-primas e materiais de embalagem ○ Amostragem e emissão • Produção • Utilidades com impacto direto na qualidade do produto, tais como <ul style="list-style-type: none"> ○ Sistema de AVAC ○ Sistema de água ○ Sistema de ar comprimido seco

Dia 2	
Manhã	<p>Tour pela fábrica (cont.):</p> <p>Laboratório de controle de qualidade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laboratório de química úmida • Laboratório instrumental • Laboratório de microbiologia • Teste de estabilidade • Estoque de amostras de retenção • Gestão de materiais de laboratório
Tarde	<p>Revisão de documentação:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentos mestre • Sistema para manutenção de registros • Procedimentos e cronogramas de calibração, qualificação e validação • Procedimentos de manutenção • Revisão do registro de lote • Especificações, teste e procedimentos de liberação/rejeição para materiais e produtos • Programa de sanitização e higiene • Procedimento de tratamento das reclamações • Procedimento de recolhimento de produtos • Controle de mudanças • Procedimentos fora de especificação/fora de tendência • Gestão de desvios • Descrições de cargos e funções • Treinamento de pessoal • Higiene pessoal • Revisão da qualidade do produto • Autoinspeções • Procedimentos de ação corretiva e preventiva (PACP) • Procedimento de retrabalho/reprocessamento • Gerenciamento de risco da qualidade • Revisão de documentos adicionais
	<p>Fechamento e resumo das conclusões /</p> <p>Reunião de encerramento</p>

APÊNDICE III: ORIENTAÇÃO PARA CLASSIFICAR OS RISCOS RELACIONADOS À NÃO CONFORMIDADE DA “PLANTA” E DO “SGQ”

CrITÉRIOS para os indicadores foram definidos a fim de aumentar a transparência, quando classificados os riscos de não conformidade em relação à “Planta” e ao “Sistema de Gestão de Qualidade” (“SGQ”) os fabricantes farmacêuticos analisados. Um nível de risco “3” representa um risco alto de não conformidade, enquanto um nível de risco “1” representa um risco baixo de não conformidade.

Tabela 6a: Critérios para os indicadores de níveis de riscos relacionados à planta.

Pré-requisitos	Classificação		
	1	2	3
Instalações	As instalações estão projetadas para serem adequadas à produção farmacêutica	As instalações apresentam deficiências graves em relação às BPF da OMS, mas não prejudicam a segurança da produção	As instalações são inadequadas para a produção farmacêutica → Segurança da produção prejudicada
Utilidades	As utilidades que têm contato direto com o produto (ex. água, tratamento de ar, ar comprimido seco) estão instaladas conforme exigido; funcionamento adequado e eficaz	As utilidades que têm contato direto com o produto (ex. água, tratamento de ar, ar comprimido seco) estão instaladas conforme exigido, mas não estão em total conformidade com as BPF do OMS	As utilidades que têm contato direto com o produto (ex. água, tratamento de ar, ar comprimido seco) não estão disponíveis, apesar de exigidas, ou as utilidades disponíveis são inadequadas
Equipamentos	Os equipamentos para todas as etapas da produção e os controles de qualidade são adequados para desempenhar as operações e estão funcionando	Ao menos os equipamentos para as etapas críticas da produção e controles de qualidade são adequados para desempenhar as operações e estão funcionando	Os equipamentos para as etapas críticas da produção e controles de qualidade não estão disponíveis ou não estão funcionando

A classificação geral da planta (1, 2 ou 3) deve ser selecionada de forma a melhor refletir as classificações atribuídas as características individuais da planta.

Tabela 6b: Critérios para os indicadores de níveis de risco relacionados ao SGQ

Pré-requisitos	Classificação		
	1	2	3
Documentação e procedimentos de BPF	Uma abordagem sistemática e holística para a elaboração da documentação de BPF está em vigor; os procedimentos realizados são adequados e baseados em um sistema documentado	Nenhuma abordagem sistemática para a elaboração da documentação está em vigor; implementação esporádica das exigências de BPF; os procedimentos realizados nem sempre estão baseados em um sistema documentado	Nenhuma documentação de BPF está em vigor; os procedimentos são completamente inadequados
Calibração/Qualificação/Validação	Uma abordagem sistemática, baseada nos documentos mestre, cronogramas, protocolos e relatórios está em vigor	Chechagem de performance em equipamentos críticos, instrumentos e métodos realizados, mas não no padrão exigido e/ou baseada em uma abordagem sistemática	Nenhum procedimento de calibração, qualificação, validação é realizado
Manutenção preventiva	Procedimentos detalhados de manutenção preventiva, baseados numa abordagem sistemática, estão em vigor	A manutenção preventiva para sistemas críticos é realizada, mas nenhuma abordagem sistemática – incluindo cronogramas, protocolos, relatórios/históricos, está em vigor	Nenhuma manutenção preventiva é realizada
Sanitização	A limpeza é adequada; uma abordagem sistemática de limpeza, composta por: validação, cronogramas de limpeza e históricos, está em vigor	Nenhum indício de limpeza inadequada é observado, mas nenhuma abordagem sistemática de limpeza, composta por: validação, cronogramas de limpeza e históricos, está em vigor	Evidência de acúmulo exacerbado de resíduos/impurezas existe; evidência de infestação massiva é observada

Pré-requisitos (cont.)	Classificação (continuação)		
	1	2	3
Manipulação de materiais	<p>Procedimentos documentados para todos os tipos de manipulação de material estão em vigor e em consonância com a farmacopeia/as diretrizes internacionais; as qualidades dos materiais são definidas para todos os materiais e estão em consonância com as exigências de BPF; os materiais utilizados para a produção farmacêutica são de qualidade aceitável; os materiais utilizados para operações tais como: limpeza, lubrificação e controle de vetores e parasitas estão em consonância com as exigências de BPF</p>	<p>Teste de materiais/produtos é realizado, mas não no padrão exigido pela farmacopeia e pelas diretrizes internacionais; os procedimentos para recebimento, amostragem, armazenamento e distribuição estão definidos mas não há documentação disponível para todas as operações; as qualidades dos materiais estão definidas para alguns, mas não para todos os materiais; os materiais utilizados para a produção farmacêutica são adequados para o consumo humano, apesar de observadas deficiências de BPF em relação aos mesmos; apesar das deficiências de BPF em relação aos materiais utilizados para limpeza, lubrificação e controle de vetores e parasitas, esses materiais não causam sérios riscos à saúde</p>	<p>Nenhum teste de materiais/produtos é realizado; procedimentos de recebimento, amostragem, armazenamento, fabricação e distribuição são inadequados; nenhuma documentação relacionada às BPF está em vigor; em geral, as qualidades dos materiais não estão definidas; a qualidade dos materiais utilizados para a produção farmacêutica é imprópria para o consumo humano; os materiais utilizados para limpeza, lubrificação e controle de vetores e parasitas são inadequados para o uso e causam sérios riscos à saúde</p>
Pessoal/Treinamento	<p>O pessoal possui qualificação adequada, experiência e conhecimento para desempenhar as funções atribuídas, o programa de treinamento está em vigor</p>	<p>O pessoal possui qualificação adequada e conhecimento para desempenhar as funções atribuídas, mas nenhum programa de treinamento está em vigor</p>	<p>O pessoal não possui qualificação adequada, conhecimento e experiência para desempenhar as funções atribuídas</p>

A classificação geral do SGQ (1, 2 ou 3) deve ser selecionada de forma a melhor refletir as classificações atribuídas as características individuais do SGQ.

ANEXO: FERRAMENTA DE ORIENTAÇÃO ESTABELECIDO AS EXIGÊNCIAS TÉCNICAS PARA CADA FATOR ESSENCIAL DE QUALIDADE

Os padrões de referência de BPF para este Quadro são as normas definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no documento “Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection” [em português: “Garantia da qualidade dos medicamentos. Um compêndio de diretrizes e materiais relacionados. Volume 2, 2ª edição atualizada. Boas práticas de fabricação e inspeção”] Organização Mundial da Saúde, Genebra, 2007, e posteriormente atualizadas pela Série de Relatórios Técnicos (TRS) da OMS, principalmente a TRS 986, Anexo 2. A fim de oferecer uma orientação adicional sobre as especificações técnicas de cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade, uma ferramenta foi desenvolvida, com base nas exigências de BPF da OMS e nas deficiências típicas observadas durante as avaliações realizadas na região da CEDEAO, como parte deste projeto, definindo as ações e os marcos de referência para a implementação de cada fator essencial de qualidade. Além disso, para aqueles fatores essenciais de qualidade que abrangem os aspectos de BPF relacionados à ambos, planta e SGQ, as medidas de modernização requeridas e os marcos de referência apresentados são discriminados nestas duas dimensões.

As especificações técnicas desta ferramenta de orientação devem ser lidas em conjunto com as respectivas diretrizes de BPF da OMS.

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
1.	Sistema de Qualidade Farmacêutica	<p>Desenvolvimento de uma estrutura organizacional (organograma) dentro do contorno hierárquico da empresa, níveis funcionais e linhas de comunicação. A estrutura organizacional tem que assegurar uma separação entre a garantia/controla da qualidade e a produção.</p> <p>Preparação dos documentos “mestre” destacando o sistema de gestão de qualidade, tais como manual de qualidade, arquivo mestre da planta, plano mestre de validação definindo a estrutura organizacional, responsabilidades, procedimentos, processos e recursos necessários para a implementação.</p> <p>Preparação dos principais procedimentos para os fatores essenciais do sistema de gestão de qualidade, incluindo procedimentos para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certificação/Liberação dos produtos para o mercado e rejeição dos mesmos • Controle de mudanças • Gestão de desvios • Ações corretivas e preventivas • Avaliações regulares da qualidade (ex. auditorias da qualidade, revisão da qualidade 	<p>Organogramas aprovados são adotados.</p> <p>Sistema de Gestão da Qualidade documentado elaborado e implementado.</p> <p>Procedimentos escritos para garantia da qualidade elaborados e implementados.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>do produto, revisão periódica de documentos, revisão gerencial)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos fabricados durante seus ciclos de vida. <p>Desenvolvimento e implementação de um sistema para gestão dos riscos da qualidade definindo aplicabilidade, responsabilidades e procedimentos.</p>	<p>Sistema de gestão dos riscos da qualidade preparado e implementado.</p>
2.	Utilidades com impacto nas Boas Práticas de Fabricação	<p>Aspectos relacionados à planta:</p> <p><u>Água:</u> Identificação das características necessárias da água para que as operações sejam realizadas na planta.</p> <p>Identificação de uma fonte de água adequada para a produção de água de qualidade (potável e tratada).</p> <p>Definição de (pré-) tratamentos da fonte de água necessários para a obtenção de água de qualidade (potável e tratada).</p> <p>Levando em conta a qualidade da fonte da água, as qualidades da água a serem utilizadas dentro da planta e o consumo de água da planta, as especificações e o design de uma planta de tratamento de água são estabelecidos (se necessário) para o pré-tratamento da fonte de água visando a obtenção de água potável e a geração da qualidade da água requeridas pelo compêndio. O design assegura que os principais grupos de poluentes tais como: partículas, substâncias inorgânicas, orgânicas e micróbios são removidos pelo sistema. O sistema de distribuição de água tem que garantir que a água gerada não é adversamente afetada durante sua circulação pelo sistema e o período de uso previsto, ex. pela seleção de materiais de construção adequados - tais como aço inoxidável 316L, seleção de bombas adequadas, válvulas e técnicas de soldagem – tal como: orbital, o design de um sistema de circuito e evitar a ocorrência de pontos mortos. O sistema tem que ser adequado para os procedimentos de limpeza e sanitização e tem que ser drenável. O sistema permite a execução de amostragem após, pelo menos, as</p>	<p>Aspectos relacionados à planta:</p> <p>Características necessárias da água para as operações destinadas foram identificados</p> <p>Fonte de água adequada (ex. poço ou abastecimento público) identificada. Qualidade da fonte de água identificada.</p> <p>Exigências para o tratamento da água definidas.</p> <p>Especificações de design e layout da planta de tratamento da água disponíveis. Posição dos pontos de amostragem definidos e identificados.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>principais etapas de purificação e o monitoramento da qualidade da água gerada que circula pelo sistema.</p> <p>Definição de fornecedor(es)* adequados para os componentes da planta de tratamento da água.</p> <p>Instalação/Comissionamento da planta de tratamento e sistema de distribuição da água conforme as especificações de design.</p> <p><u>Controle do ambiente (aquecimento, ventilação, ar condicionado):</u> Avaliação do ambiente no qual a planta de produção farmacêutica será instalada, linha de produtos, atividades realizadas dentro da planta e volumes das áreas de sala limpa.</p> <p>Levando em conta o ambiente em que a planta será construída, linha de produtos e atividades que serão realizadas dentro da planta e os volumes das áreas de sala limpa, as exigências para controle ambiental (tais como: número aceitável de partículas, trocas de ar, cascatas de pressão, temperatura, umidade) são definidas. O design e a extensão do controle ambiental são baseados em um conceito de zona e asseguram que um ambiente de sala limpa para a produção farmacêutica seja criado. O sistema é designado para evitar que as áreas dentro da fábrica sofram contaminação cruzada ou contaminação, bem como prevenir a contaminação do ambiente fora da fábrica. O design do sistema é adequado para que o conceito de zona selecionado para as instalações e para o monitoramento/controle da funcionalidade do conceito de zona e atributos ambientais.</p> <p>Construção de áreas adequadas para a limpeza de filtros, garantindo uma contenção apropriada aos riscos identificados para os materiais manipulados.</p>	<p>Fornecedor(es) adequados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Planta de tratamento e sistema de distribuição da água disponíveis, conforme as especificações e o design predefinidos. Sistema “como construído” (“as-built”) condiz com os desenhos originais do design.</p> <p>Avaliação executada.</p> <p>Exigências para os controles ambientais definidas.</p> <p>Especificações de design e layout das unidades de aquecimento, ventilação e ar condicionado disponíveis. O sistema permite o monitoramento/controle de atributos críticos tais como atributos ambientais e funcionalidade do conceito de zona.</p> <p>Áreas de limpeza de filtros garantindo uma contenção proporcional ao</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Definição de fornecedor(es) * adequados para os sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado.</p> <p>Instalação/Comissionamento dos sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado conforme as especificações do design.</p> <p><u>Ar comprimido seco (ACS):</u> Com base no(s) uso(s) previsto(s) do ACS, a(s) qualidade(s) requeridas são definida(s).</p> <p>Levando em conta o(s) ambiente(s) no qual o ACS é utilizado, as pressões e volumes exigidos na planta e os grupos de produto fabricados, o sistema de ACS é projetado para remover poluentes, tais como óleo, água, partículas e biocarga ao nível exigido e permitir o monitoramento das características críticas, tais como pressão e ponto de condensação.</p> <p>Definição de fornecedor(es)* adequados para o(s) sistema(s) de ACS.</p> <p>Instalação/Comissionamento do(s) sistema(s) de geração e distribuição de ACS conformidade às especificações de design.</p>	<p>risco identificado para os materiais manipulados estão disponíveis.</p> <p>Fornecedor(es) adequados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Sistemas de aquecimento, ventilação, ar condicionado e distribuição, instalados conforme as especificações e o design predefinidos. Sistemas “como construído” (“as-built”) cumprem os desenhos originais do design.</p> <p>Exigências para ACS definidas, incluindo o(s) uso(s) previsto(s) e qualidade(s).</p> <p>Especificações de design e layout para o sistema de ACS disponíveis. Os sistema tem dispositivos para o monitoramento dos atributos críticos.</p> <p>Fornecedor(es) adequados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Sistema(s) de geração e distribuição de ACS disponível(is), conforme as especificações e</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p><u>Vapor</u> Avaliação da necessidade de sistema(s) de geração e distribuição de vapor.</p> <p>Com base no(s) uso(s) previsto(s) do vapor, a(s) qualidade(s) exigidas são definidas.</p> <p>Levando em conta a qualidade da água de alimentação, o(s) uso(s) previsto(s) do vapor, a(s) qualidade(s) e volumes exigidos, as especificações e o design do(s) sistema(s) de geração e distribuição do vapor são estabelecidas permitindo o monitoramento e tratamento do vapor ao nível exigido.</p> <p>Definição de fornecedor(es)* adequados para o(s) sistema(s) de vapor.</p> <p>Instalação/Comissionamento do(s) sistema(s) de geração e distribuição de vapor conformidade às especificações do design.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p>	<p>design predefinidos. Sistemas “como construído” (“as-built”) condizem com os desenhos originais do design.</p> <p>Avaliação da necessidade de sistema(s) de vapor finalizada.</p> <p>Uso(s) previsto(s) e qualidades do vapor definidos.</p> <p>Especificações de design e layout para o sistema de vapor disponíveis. O sistema tem provisões para o monitoramento dos atributos críticos.</p> <p>Fornecedor(es) adequados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Sistema(s) de geração e distribuição de vapor disponível(is), conforme as especificações e o design predefinidos. Sistema “como construído” (“as-built”) condiz com os desenhos originais do design.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Desenvolvimento e implementação de um sistema contendo procedimentos documentados, protocolos, relatórios e registros para calibração, manutenção, limpeza e sanitização para cada equipamento.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados para a operação dos equipamentos, incluindo registros/diários de máquina para cada componente dos equipamentos.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de sistemas visualizando o conteúdo e sentidos do fluxo das tubulações.</p> <p>Desenvolvimento de um sistema definindo o status dos equipamentos.</p> <p>Estabelecimento das especificações, limites de ação e alerta, procedimentos de amostragem, frequências de amostragem e métodos de teste.</p> <p>Estabelecimento de um programa contínuo de monitoramento e avaliação para as utilidades que impactam diretamente na qualidade do produto.</p>	<p>Sistema contendo procedimentos documentados, protocolos, relatórios e registros para calibração, manutenção, limpeza e sanitização para cada equipamento concebido e implementado.</p> <p>Procedimentos documentados para a operação dos equipamentos, incluindo registros/diários de máquina para cada componente dos equipamentos elaborados e implementados.</p> <p>Sistemas visualizando o conteúdo e sentidos do fluxo das tubulações definidos e implementados.</p> <p>Sistema definindo o status dos equipamentos definido e implementado.</p> <p>Especificações documentadas, procedimentos de amostragem, frequências de amostragem e métodos de teste definidos e implementados.</p> <p>Um programa para monitoramento e avaliação contínuos</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
			é definido e seguido.
3.	Sanitização e higiene	<p>Desenvolvimento e validação de procedimentos de limpeza adequados para as instalações, equipamentos e vestimentas na medida exigida, levando em consideração que o procedimento de limpeza não pode ter um impacto negativo nos materiais e produtos manipulados. Os instrumentos de limpeza utilizados devem ser apropriados e não podem se tornar uma fonte de contaminação (cruzada). O armazenamento de equipamentos e vestimentas limpos não pode se tornar uma fonte de contaminação (cruzada).</p> <p>Desenvolvimento de um programa de limpeza definindo os requisitos de treinamento para o pessoal, instalações, equipamentos, materiais, vestimentas a serem limpas, procedimentos de limpeza, frequências de limpeza, agentes de limpeza e desinfecção. Este programa deve ser acompanhado por um cronograma e um diário para sequenciar as atividades realizadas.</p> <p>Desenvolvimento de um programa regular de monitoramento do ambiente, incluindo especificações, limites de ação e alerta, procedimentos de amostragem, e frequências para avaliação.</p>	<p>Procedimentos de limpeza apropriados desenvolvidos e validados com sucesso.</p> <p>Um programa de limpeza abrangente, incluindo cronograma e diários é definido e seguido.</p> <p>Programas regulares de monitoramento do ambiente são desenvolvidos e implementados.</p>
4.	Qualificação e validação	<p>Desenvolvimento e implementação da documentação mestre para as atividades de calibração, qualificação e validação (Plano mestre de validação e Planos do projeto), abordagem geral (baseada em riscos), procedimentos, responsabilidades, cronogramas, gerenciamento de todos os estágios do ciclo de vida e requisitos da documentação.</p> <p>Desenvolvimento e implementação dos planos, protocolos e relatórios para os procedimentos de calibração, qualificação e validação, incluindo: procedimentos documentados, planos e relatórios para (re)calibração, (re)qualificação e (re)validação de edifícios, utilidades, equipamentos, controles, processos e métodos conforme descrito no planos mestre de validação.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de sistemas para revisão e acompanhamento dos status de calibração, qualificação e validação.</p>	<p>Documentação mestre desenvolvida e implementada.</p> <p>Planos, protocolos e relatórios para (re)calibração, (re)qualificação e (re)validação desenvolvidos, conforme descrito no Plano Mestre de Validação, e implementados.</p> <p>Sistemas para revisão e acompanhamento dos status de calibração, qualificação e</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
			validação desenvolvidos e implementados.
5.	Reclamações	<p>Desenvolvimento e implementação de um sistema documentado relativo ao processamento, investigação, correções e ações corretivas de reclamações, contendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pessoal responsável e responsabilidades • Procedimentos a serem seguidos para processamento, investigação, correções e ações corretivas das reclamações, incluindo cronologia • A necessidade de estender a investigação a outros lotes, materiais, produtos • Investigação de possíveis falsificações • A necessidade de recolhimento de produtos • A necessidade de informar as autoridades e o público em geral, em caso de um risco público • Sistema de registro para as reclamações recebidas, investigações e ações realizadas • Revisão regular e tendência dos registros 	Sistema documentado para processamento, investigação, ações corretivas e preventivas de reclamações desenvolvido e implementado.
6.	Recolhimento de produtos	<p>Desenvolvimento e implementação de um procedimento documentado para recolhimento, contendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidades do pessoal envolvido no procedimento de recolhimento/composição do Comitê de Recolhimento • Classificação do recolhimento e ações a serem tomadas com base na gravidade do motivo para recolhimento, incluindo cronologias • A necessidade de informar as autoridades competentes e a população em tempo hábil, em caso de risco público • Procedimentos a serem seguidos para processamento, investigação, correções e ações corretivas • A necessidade de estender a investigação a outros lotes, materiais, produtos • Reconciliação do recolhimento • Registro e sistema de tendência para o recolhimento e atividades realizados como parte do processo de recolhimento • Armazenamento e marcação/identificação dos produtos recolhidos • Procedimentos para verificar a funcionalidade e adequação do sistema de recolhimento, bem como para permitir sua melhoria contínua 	Sistema documentado para o procedimento de recolhimento desenvolvido e implementado.
7.	Produção de contrato, análise e outras atividades	Com base na linha de produtos, requisitos analíticos e atividades desempenhadas internamente, a avaliação da necessidade de elaboração, análise e outras atividades terceirizada relativas aos contratos são realizadas.	Exigências para a produção/análise de contrato identificadas.

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentado para assegurar que a elaboração, análise e outras atividades terceirizada relativas aos contratos são realizadas de acordo com a autorização de comercialização do produto e em consonância com as exigências de BPF, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pré-requisitos a serem preenchidos antes da produção/análise de contrato e outras atividades terceirizadas ocorram, incluindo a avaliação do potencial aceitante do contrato em relação à sua legalidade, aptidão e competência • Acordos por escrito entre contratante e contratado, detalhando as responsabilidades, gerenciamento de conhecimento, atributos com impacto na qualidade ou rastreabilidade do produto/serviço, procedimentos de liberação e documentação, acesso do contratante a registros e dados brutos, reavaliação contínua do contratado e subcontratados se necessário • Listagem das organizações aprovadas para contratação 	<p>Procedimentos documentados para a produção/análise de contrato definidos e implementados.</p>
8.	<p>Autoinspeção, auditorias da qualidade, auditorias e aprovação de fornecedores</p>	<p>Desenvolvimento e implementação de um sistema para autoinspeções, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programa de inspeção • Frequência de inspeção • Composição da equipe de inspeção, exigências de treinamento e responsabilidades • Registro e classificação das observações da auditoria • Divulgação das observações • Correções e ações corretivas • Avaliação da efetividade das ações realizadas <p>Desenvolvimento e implementação de um sistema para auditoria e aprovação de fabricantes e fornecedores, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedimento e critério de avaliação de fabricantes e fornecedores de matéria-prima e materiais de embalagem, em relação à adequação, legalidade e cumprimento das BPF • Identificação das exigências da auditoria para fabricantes e fornecedores; priorização das exigências das auditorias e preparação dos cronogramas de auditoria • Procedimentos pré-auditoria, auditoria e acompanhamento (<i>follow-up</i>) pós-auditoria para fabricantes e fornecedores • Estabelecimento de critérios e procedimentos para qualificação e desqualificação de fabricantes e fornecedores, para aqueles cuja necessidade de auditoria não foi identificada 	<p>Procedimentos de autoinspeção desenvolvidos e implementados.</p> <p>Procedimentos para qualificação de fabricantes e fornecedores definidos e implementados.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<ul style="list-style-type: none"> • Definição de critérios de qualificação e desqualificação para fabricantes e fornecedores, e procedimentos relacionados • Requisitos para o estabelecimento de acordos de qualidade/técnicos com fabricantes e fornecedores • Uma listagem de fabricantes e fornecedores de matérias primas e materiais de embalagem aprovados • Procedimentos, critérios e períodos de monitoramento e reavaliação/requalificação de fabricantes e fornecedores de matérias primas e materiais de embalagem. 	
9.	Pessoal	<p>Estabelecimento de um número adequado de pessoal exigido e desenvolvimento de procedimentos escritos para as descrições de cargos e funções.</p> <p>Definição das qualificações necessárias, experiência e responsabilidades sob a forma de descrições de cargos e funções, assegurando que o pessoal principal, responsável por supervisionar a(s) unidade(s) de produção e qualidade para produtos farmacêuticos, possui a formação educacional e a experiência profissional exigidos pela legislação nacional.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de mecanismos e procedimentos para restrição de acesso à planta, produção, armazenagem e laboratório de controle da qualidade.</p>	<p>Número, qualificação e experiência do pessoal definidos.</p> <p>Descrições de cargos e funções assinadas, datadas e prontas.</p> <p>Mecanismos e procedimentos definidos e implementados para a restrição de acesso.</p>
10.	Treinamento	<p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados para treinamento, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação das necessidades de treinamento • Programa de treinamento para indução, formação em exercício/<i>on-job</i> e treinamento contínuo • Calendários de treinamento • Requisitos para treinamento de treinadores • Frequência de treinamentos • Lista de presença do treinamento • Avaliações da efetividade dos treinamentos e acompanhamento do pessoal reprovado na avaliação • Registros de treinamento, incluindo procedimentos de revisão e atualização • Requisitos para treinamento de pessoal de apoio externo/contratadas. • 	Procedimentos para treinamentos desenvolvidos e implementados.

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
11.	Higiene pessoal	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Levando em consideração a linha de produtos, as operações a serem realizadas na planta e o número e qualificação do pessoal exigido na planta, o projeto da planta e os equipamentos devem assegurar que</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salas de descanso e refeições são separadas das áreas de produção e controle e sem acesso direto a estas • Somente pessoal autorizado pode ter acesso as áreas restritas • O design das entradas para áreas não controladas e controladas é espaçoso e adequado para prevenir a contaminação/contaminação cruzada das áreas adjacentes e permitir os procedimentos de entrada exigidos • O contato direto entre pessoal e materiais/ produtos é evitado • O fluxo de pessoal não está impactando negativamente na qualidade dos produtos fabricados <p>As vestimentas de trabalho e proteção do pessoal têm que ser apropriadas às operações e às áreas de trabalho. Vestimentas de proteção específicas devem ser disponíveis nas áreas em que produtos sensibilizantes/ nocivos são fabricados.</p> <p>Disponibilidade de instalações, equipamentos e medidas técnicas adequados para garantir a contenção de produtos sensibilizantes/nocivos e prevenir a contaminação cruzada de materiais e produtos, devido ao fluxo de pessoal e limpeza de vestimentas.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p>	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Especificações de design e layout para as instalações e os equipamentos são apropriadas em relação ao pessoal e higiene.</p> <p>A implementação é realizada em conformidade com as especificações e designs originais.</p> <p>Vestimentas adequadas para os funcionários definidas e implementadas.</p> <p>Instalações equipamentos e medidas técnicas adequados disponíveis, garantindo a contenção de produtos sensibilizantes/ nocivos e prevenção da contaminação cruzada de materiais e produtos, devido ao fluxo de pessoal e a limpeza de vestimentas.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados para assegurar a higiene pessoal conforme às BPF, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos de entrada e saída para as vários setores da planta que são adequados para prevenir a contaminação (cruzada), especialmente nos casos onde produções sensibilizantes/nocivos são fabricados • Vestuário protetivo apropriado para os vários setores de trabalho • Vestimentas de proteção específicas para as áreas onde produtos sensibilizantes/nocivos são fabricados • Procedimentos de lavanderia apropriados para prevenir a contaminação das vestimentas durante a lavagem e secagem • Sinais indicando as exigências higiênicas, como procedimentos de lavagem, sanitização e procedimentos de vestimenta (<i>gowning</i>) • Programa de exame médico para pessoal no início do emprego e em períodos definidos • Teste de sensibilidade dos funcionários que manipulam materiais e produtos sensibilizantes • Um procedimento para restringir funcionários enfermos, machucados ou lesionados de trabalhar próximos aos produtos abertos • Proibição de comer, beber e fumar e utilizar medicamentos pessoais na produção, áreas de controle da qualidade e áreas de armazenagem • Programas de treinamento em higiene pessoal 	<p>Procedimentos documentados para assegurar a higiene pessoal conforme às BPF definidos e implementados.</p>
12.	Instalações* *	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Define o escopo das instalações, levando em consideração:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambiente no qual as instalações estão construídas • Categorias de produtos alvo (ex. se tóxicos, sensibilizantes, mutagênicos, beta-lactâmicos, sensíveis a luz, temperatura e/ou umidade, estéril/não estéril, formas de farmacêuticas) • Capacidade de produção almejada (ex. volume anual de comprimidos, frascos, cartuchos/caixas de medicamento etc.) e ambiente de fabricação para categorias de produtos alvo • Operações de fabricação a serem realizadas na planta • Capacidades de armazenamento e ambiente requerido para materiais e produtos 	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Escopo das instalações definido.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<ul style="list-style-type: none"> • Atividades de desenvolvimento de produto a serem realizadas na planta (planta de produção “pura” versus P&D/escalonamento + produção) • Processo auxiliar, áreas técnicas e sociais • Disponibilidade, geração e distribuição das utilidades • Áreas administrativas (ex. para conservação de registros, arquivamento, treinamento) • Área total do terreno. <p>O design de uma típica instalação autônoma (<i>stand-alone</i>) geralmente inclui as seguintes áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Armazenagem incluindo áreas de recebimento e expedição • Salas limpas para amostragem, pesagem e processamento • Áreas limpas de apoio (tais como: lavagem, deslocamento e paragem) • Áreas de embalagem • Laboratório de controle de qualidade • Áreas e equipamentos de operações auxiliares • Utilidades <p>O design das instalações deve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal • Minimizar o risco de erros e trocas/misturas • Permitir a limpeza eficaz • Evitar a acumulação de sujeira e poeira • Estipular controles técnicos apropriados para prevenir a contaminação e a contaminação cruzada • Estipular medidas de contenção apropriadas para as operações e materiais/produtos manuseados • Definir os materiais de construção apropriados • Fornecer um ambiente apropriado para todas as operações realizadas na planta • Estabelecer a segregação das operações de produção realizadas na planta • Permitir uma manutenção eficaz • Permitir um espaço apropriado para as operações sendo realizadas • Evitar o acesso de pessoal não autorizado à planta • Dentro da planta, evitar o acesso de pessoal não autorizado às áreas de produção e ao laboratório de controle de qualidade • Fornecer câmaras de vácuo para pessoal e materiais • Garantir a separação entre áreas controladas e não controladas, incluindo: 	<p>Especificações do design e layout para as instalações definidos e aprovados pelas autoridades.</p> <p>Fluxo de pessoal e material definido.</p> <p>Fornecimento das utilidades definidos e espaço adequado alocado.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Separação entre os laboratórios de controle de qualidade e áreas de produção ○ Separação entre as salas de repouso e refeições e áreas de produção, controle de qualidade e armazenagem ○ Separação entre as oficinas de manutenção e áreas de produção ○ Separação entre as áreas para operações de embalagem secundária e subsequente e áreas de sala limpa ● Permitir o controle eficaz de vetores e parasitas ● Proteger materiais e produtos, durante os procedimentos de recebimento e expedição, das intempéries e de vetores e parasitas ● Garantir a separação entre as áreas de recebimento e expedição ● Estipular áreas de estocagem com capacidade suficiente, ambiente apropriado e segurança para as várias categorias de materiais e produtos, com separação e segregação próprios ● Fornecer as utilidades exigidas e o espaço apropriado para geração e distribuição ● Disponibilizar sistemas de energia de reserva (<i>back-up</i>) para as operações, em caso de falhas de energia ● Disponibilizar um sistema de escoamento apropriado, que tenha um design higiênico e seja capaz de prevenir refluxos ● Disponibilizar áreas reservadas e vedadas, caso produtos sensibilizantes/nocivos sejam fabricados ● Disponibilizar áreas separadas, caso produtos medicinais e não medicinais sejam fabricados ● Estabelecer a separação entre os armazéns para matérias-primas, materiais de embalagem e produtos acabados e as áreas de produção ● Fornecer instalações de emergências (lava olhos, chuveiros de emergência, equipamentos de incêndio etc.) <p>Definição de contratada(s)* e pessoal de apoio externo apropriados para a construção da planta.</p> <p>Construção das instalações conforme as especificações do design.</p>	<p>Contratadas e pessoal de apoio externo identificados e admitidos.</p> <p>Instalações disponíveis, conforme as especificações predefinidas. Dependências, conforme construídas, estão</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Aspectos relacionados ao SGQ:</p> <p>Desenvolvimento e implementação de um sistema de documentação contendo os procedimentos, protocolos, relatórios e registros para qualificação, manutenção e limpeza e sanitização das instalações.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de um programa para controle de vetores e parasitas, definindo os procedimentos e as especificações, os locais, a frequência e as exigências e qualificações para contratadas*, incluindo acordos.</p> <p>Desenvolvimento de um sistema definindo o status da sala (ex. limpa, em operação, aguardando limpeza, em manutenção) dentro dos setores operacionais.</p>	<p>em conformidade com os desenhos originais do design.</p> <p>Aspectos relacionados ao SGQ:</p> <p>Sistema de documentação para qualificação, manutenção e limpeza e sanitização definido e implementado.</p> <p>Programa documentado para o controle de vetores e parasitas, incluindo procedimentos para contratadas, desenvolvido e implementado.</p> <p>Sistema documentado para definição do status da sala estabelecido e implementado.</p>
13.	Equipamentos	<p>Aspectos relacionados à planta:</p> <p>Identificação das exigências de equipamentos com base nas categorias de produtos a serem fabricadas, capacidade de produção, requisitos operacionais e de controle e atividades de controle a serem realizadas na planta.</p> <p>Definição das especificações, do design e localização dos equipamentos para assegurar a adequação dos mesmos para o uso pretendido, levando em consideração fatores como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambiente operacional • Requisitos de contenção • Requisitos de materiais, em particular para áreas de contato com o produto, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tipo de materiais de construção garantindo que eles não são reativos, aditivos, adsorptivos ou adsorptivos 	<p>Aspectos relacionados à planta:</p> <p>Exigências de equipamentos identificados.</p> <p>Especificações do design e layout/desenhos dos equipamentos e sistemas de apoio disponíveis.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Requisitos para acabamento/rugosidade da superfície ● Requisitos de limpeza/esterilização ● Prevenção de contaminação (cruzada) ● Manutenção, a qual deve ter o menor impacto possível nos processos de produção em salas limpas (ex. através de instalações “atravessa paredes”/“through the wall”) ● Facilidade de mudança/substituição ● Uso de fluidos lubrificantes e refrigerantes apropriados ● Adequação dos equipamentos para os procedimentos de calibração ● Tipo e qualidade dos padrões de calibração necessários ● Gama adequada e precisão dos equipamentos de medição ● Número de equipamentos adequado e capacidade dos equipamentos levando em consideração os tempos de mudança/substituição e ciclo do processo ● Adequação das dimensões e do peso dos equipamentos para o local de utilização previsto ● Controles e conceito de automação ● Espaço requerido e acesso a equipamentos para as operações ● Utilidades/sistemas de suporte necessários para a operação ● Segurança da operação ● Necessidade de marcação/rotulagem adequada nos pontos de operação <p>Definição de fornecedor(es) * adequados para os equipamentos.</p> <p>Instalação/Comissionamento dos equipamentos conforme as especificações do design.</p>	<p>Fornecedor(es) adequados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Equipamentos conforme as especificações e o design predefinidos. Equipamentos “como construídos” (“as-built”) condizem com os desenhos originais do design.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Desenvolvimento e implementação de um sistema contendo procedimentos documentados, protocolos, relatórios e registros para calibração, qualificação, manutenção e limpeza, sanitização para cada equipamento.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados para a operação de equipamentos, incluindo registros/diários de máquina.</p> <p>Desenvolvimento de um sistema definindo o status dos equipamentos (ex. limpo, em operação, aguardando limpeza, em manutenção) dentro dos setores operacionais.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados para controle dos equipamentos com defeito e sistemas de apoio.</p>	<p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Sistema contendo procedimentos documentados, protocolos, relatórios e registros para calibração, qualificação, manutenção e limpeza, sanitização para cada equipamento definido e implementado.</p> <p>Procedimentos documentados para a operação de equipamentos, incluindo registros/diários de máquina elaborados e implementados.</p> <p>Sistema documentado para definir o status dos equipamentos estabelecido e implementados.</p> <p>Procedimentos documentados para controle dos equipamentos com defeito e sistemas de apoio elaborados e implementados.</p>
14.	Materiais	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Levando em consideração as metas de produção e os tipos de materiais utilizados para a produção, o design de áreas de armazenagem distintas para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Matérias-primas • Materiais de embalagem 	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>As especificações de design e layout para as áreas de armazenagem, amostragem, pesagem e</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<ul style="list-style-type: none"> • Produtos intermediários • Produtos a granel • Produtos acabados <p>e para distintos status do produto, tais como</p> <ul style="list-style-type: none"> • quarentena • liberado • rejeitado • retornado • retirado/recolhido <p>é realizado, assegurando o armazenamento ordenado das diferentes categorias de materiais e produtos.</p> <p>Levando em consideração a linha de produtos, condições apropriadas de armazenamento são definidas com foco no ambiente, nos dispositivos de monitoramento requeridos, facilidade de limpeza, espaço e segurança para evitar qualquer alteração de material e produto durante o armazenamento.</p> <p>O design tem que assegurar a segregação das áreas de recebimento e entrega para que, durante a recepção e expedição, os materiais e mercadorias sejam protegidos das intempéries e para que um controle efetivo de vetores e parasitas possa ser implementado. O acesso ao armazém, em particular para o armazenamento de etiquetas/rótulos, materiais de embalagem impressos e substâncias controladas, áreas de produção e controle de qualidade deve ser restrito ao pessoal autorizado.</p> <p>Com base nas categorias de produtos fabricadas, as atividades de produção e a capacidade de produção da planta, um fluxo adequado de materiais e produtos é definido, através das várias etapas de produção.</p> <p>Áreas para amostragem e pesagem de materiais tem que disponibilizar espaço físico, ambiente e equipamentos adequados para evitar falhas/misturas e contaminação (cruzada) durante as operações realizadas. Além disso, medidas de controle de poeira precisam ser adotadas para garantir a contenção apropriada.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Desenvolvimento e implementação de sistemas documentados e procedimentos para recepção, manuseio, amostragem, inspeção, liberação, rejeição, pesagem, distribuição e destruição de materiais, etiquetas/rótulos, produtos intermediários e acabados e definição do pessoal autorizado para desempenhar estas operações incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desenvolvimento e implementação de procedimentos para assegurar que somente materiais de qualidade adequada para o propósito pretendido são comprados, recebidos e manipulados 	<p>transporte de material estão definidos.</p> <p>Áreas em conformidade com as especificações e design originais.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u> Sistemas documentados para recepção, manuseio, amostragem, liberação, rejeição, pesagem, distribuição e destruição de materiais, etiquetas/rótulos, produtos intermediários e</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<ul style="list-style-type: none"> • Definição dos requisitos de transporte e armazenamento para materiais e produtos manipulados • Definição e implementação de procedimentos para garantir o transporte e armazenamento de materiais e produtos em ambientes adequados com restrição de acesso, se necessário • Definição e implementação de procedimentos para amostragem, controle de identidade e integridade das remessas recebidas • Definição e implementação de procedimentos para rotulagem, armazenamento e manipulação de materiais, etiquetas/rótulos, intermediários e produtos, de acordo com seus status, prevenindo eficientemente qualquer mistura de materiais com diferentes status, e definindo claramente o pessoal autorizado para acesso e mudança de status • Desenvolvimento e implementação de um sistema para identificação exclusiva de materiais e produtos, incluindo código de identificação/números de lotes, status da amostragem, local de armazenagem e número dos contêineres • Definição e implementação de procedimentos de rotação de estoque (ex. primeiro a ser vencido, primeiro a sair/<i>first-expiry-first-out</i>) e controle de vencimento • Definição e implementação de procedimentos para a reconciliação regular do estoque, comparando o estoque real/físico com o estoque registrado • Definição e implementação de procedimentos para emissão e reconciliação de materiais e produtos • Definição e implementação de procedimentos para pesagem de materiais e administração dos materiais pesados • Definição e implementação de procedimentos para assegurar a adequação e rastreabilidade do processo de distribuição • Definição e implementação de um programa de controle de vetores e parasitas, garantindo que as medidas tomadas não levarão a contaminação de equipamentos, materiais e produtos • Definição e implementação de procedimentos para retrabalho/reprocessamento ou recuperação de produtos rejeitados • Definição e implementação de procedimentos para armazenagem apropriada e segura, bem como para a disposição de resíduos. 	<p>acabados definido e implementado.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
15.	Documentação	<p>Desenvolvimento e implementação de um sistema documentado, contendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documentos mestre definindo o controle do sistema de documentação, bem como o formato, conteúdo, convenções para formatação de data e hora, preparação, multiplicação/reprodução sem alteração, emissão e distribuição ao(s) local(is) de uso, rastreabilidade, práticas de controle de versão, revisão e autorização, revisões periódicas, armazenamento, arquivamento e destruição de documentos, tais como: <ul style="list-style-type: none"> ○ POPs ○ Especificações e procedimentos de teste ○ Diários de máquina ○ Registros ○ Etiquetas/rótulos ○ Fórmulas mestre (fornecendo informações detalhadas sobre a qualidade e quantidade de material, tamanho do lote, todas as etapas da fabricação, parâmetros do processo, controles em processo e ambientais, instruções de liberação de linha, procedimentos de rendimento e reconciliação) ○ Instruções de fabricação/embalagem e registros (específicos do lote, permitindo a rastreabilidade total da história do lote) • Um sistema para registros e arquivamento assegurando a rastreabilidade e integridade dos dados e registros/diários de máquina • Referenciação dos registros/diários de máquina/rótulos aos seus respectivos POPs • Definições para correções e alterações conforme as BPF • Um sistema para controle de documentos e dados por meios eletrônicos (incluindo controle de acesso, autorizações para entradas e mudanças de dados) • Um índice mestre para todos os procedimentos da empresa, formulários e números de versão atual, permitindo a rastreabilidade da história de revisão • Documentos resultantes dos documentos mestre definindo as especificações, procedimentos, diários e registros para todos os tipos de materiais, produtos, operações, métodos de fabricação, controles de qualidade e ambientais, manutenção, limpeza, sanitização e rotulagem, incluindo seus departamentos emissores e datas, validades, áreas funcionais, objetivos e escopos, histórico de mudanças, 	Sistema de documentação completo definido e implementado.

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>referências, autoridades e responsabilidades do pessoal envolvido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distribuição de registros para documentos controlados • Definição dos formatos de rótulos/etiquetas e práticas de rotulagem 	
16.	Boas práticas na produção	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>(abrangidos no item “aspectos relacionados à planta” do fator essencial de qualidade 12: Instalações).</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Desenvolvimento de um sistema para identificar e classificar as substâncias manipuladas em relação a suas potências e potencial nocivo ou sensibilizante, e à derivação dos requisitos de contenção, com base na classificação realizada.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos organizacionais para evitar a contaminação e contaminação cruzada, garantindo a contenção nos níveis requeridos e levando em conta os riscos associados aos materiais e produtos manipulados; estes procedimentos devem vetar, de maneira geral, a fabricação de produtos diferentes dentro da mesma sala.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos e registros para todas as atividades relativas à produção,</p>	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>(abrangidos no item “aspectos relacionados à planta” do fator essencial de qualidade 12: Instalações).</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Sistema para identificar e classificar as substâncias manipuladas em relação a suas potências e potencial nocivo ou sensibilizante, e à derivação dos requisitos de contenção, com base na classificação realizada, definido e implementado.</p> <p>Procedimentos organizacionais para evitar a contaminação (cruzada), assegurando a contenção de acordo com os níveis requeridos definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos e registros para todas as atividades</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>incluindo controles em processo e ambientais, procedimentos de liberação de linha e de reconciliação.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos escritos para todas as atividades de produção e embalagem desempenhadas e, também, refletindo os resultados das qualificações/validações realizadas.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de práticas de rotulagem/etiquetagem de materiais, contêineres, equipamentos, salas, linhas, canais/tubulações identificando o status operacional, produto/material processados, força/potência, número do lote, estágio da produção e detalhes dos produtos/materiais anteriores, conforme requerido.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de medidas organizacionais para evitar misturas entre materiais e produtos esterilizados e não esterilizados.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos para a administração de materiais de embalagem não utilizadas, com ou sem código.</p>	<p>relativas à produção, incluindo controles em processo e ambientais, procedimentos de liberação de linha e de reconciliação definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos escritos para todas as atividades de produção e embalagem desempenhadas e, também, refletindo os resultados das qualificações/validações realizadas, definidos e implementados. Práticas de rotulagem/etiquetagem definidas e implementadas.</p> <p>Medidas organizacionais, para evitar misturas entre materiais e produtos esterilizados e não esterilizados, definidas e implementadas.</p> <p>Procedimentos para a administração de materiais de embalagem não utilizadas, com ou sem código, definidos e implementados.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
17.	Boas Práticas no Controle de Qualidade	<p>Aspectos relacionados à planta:</p> <p>Definição das atividades analíticas a serem realizadas no laboratório de controle de qualidade, com base na linha de produtos e atividades de fabricação realizadas na planta.</p> <p>Design do layout do laboratório e definição dos equipamentos necessários, para desempenhar todos os controles analíticos de maneira eficaz e segura, são realizados, levando em consideração:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localização e requisitos de contenção, de forma a garantir a separação adequada entre o laboratório de controle de qualidade e as áreas de produção • Restrição de acesso ao laboratório e áreas de armazenagem • Espaço, ambiente e equipamento adequados para impedir misturas e contaminação (cruzada) durante a inspeção, os testes de materiais e produtos, e monitoramento ambiental • Garantir o fluxo lógico de amostras, reagentes e pessoal • Número suficiente de salas e áreas para garantir que os sistemas de teste estão separados e não interferem uns com os outros • Utilidades requeridas para operações a serem realizadas, incluindo sistemas de reserva (<i>back-up</i>) ou estabilizadores para equipamentos que necessitam de uma fonte ininterrupta de energia • Separação do sistema de ar entre o laboratório e a produção • Separação do armazenamento de amostras, amostras retidas e reagentes, acessórios para laboratório e materiais de referência • Separação das áreas de armazenagem e áreas de teste • Adequação das áreas de armazenagem com foco no tamanho, segurança e ambiente para armazenamento de reagente, materiais de referência, solventes, amostras, arquivamento de documentos e para realização de estudos de estabilidade • Adequação dos equipamentos de laboratório, instrumentos e ambientes para que os testes analíticos sejam realizados • Gama apropriada e precisão dos equipamentos de medição 	<p>Aspectos relacionados à planta:</p> <p>Atividades analíticas definidas.</p> <p>Especificações do design e layout para as instalações e os equipamentos são apropriadas para a realização das atividades de controle de qualidade.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<ul style="list-style-type: none"> • Adequação dos equipamentos para os procedimentos de calibração e qualificação requeridos • Tipo e qualidade dos padrões de calibração necessários • Segurança das operações • Disponibilidade dos equipamentos de emergência • Tratamento apropriado dos resíduos <p>Determinação das contratadas* e fornecedor(es)* apropriados para a construção, compra de equipamentos e manutenção/consertos do laboratório.</p> <p>Design e equipamentos do laboratório em conformidade com as especificações de design e layout.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos, históricos e registros abrangendo todas as operações realizadas no laboratório, incluindo:</p> <p>Definição e implementação de procedimentos documentados, incluindo registros e diários de máquina para todo o fluxo da amostra, desde a amostragem, rotulagem/etiquetagem da amostra, recepção da amostra, armazenamento e cadeia de custódia até a conclusão dos testes e a emissão do relatório de teste ou certificado da análise, permitindo a total rastreabilidade do histórico da amostra, padrões/reagentes e qualidade dos mesmos, equipamentos, métodos e pessoal envolvido.</p> <p>Definição e implementação dos procedimentos de ambiente e controle adequados para os vários testes realizados.</p>	<p>Contratadas e fornecedores adequados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Design e especificações do laboratório e dos equipamentos em conformidade com o design e especificações originais.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Procedimentos, históricos e registros abrangendo todas as operações realizadas no laboratório definidos e implementados, incluindo:</p> <p>Procedimentos documentados incluindo registros e diários de máquinas para todo o fluxo da amostra, permitindo a total rastreabilidade definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos de ambiente e controle adequados</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Desenvolvimento e implementação de sistemas e cronogramas para validação, procedimentos de verificação para métodos e processos analíticos e calibração, procedimentos de qualificação para utilidades, equipamentos e sistemas computadorizados.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos de conserto e manutenção de equipamentos.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de um esquema de treinamento e avaliação periódica dos analistas.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos, diários e registros para operação e teste de adequação de equipamentos e métodos utilizados.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos de emissão e registros de amostras, padrões, reagentes e documentos controlados.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos e registros para controle de estoque.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos para a avaliação dos resultados de testes, incluindo</p>	<p>para os vários testes realizados definidos e implementados.</p> <p>Sistemas e cronogramas para procedimentos de validação, verificação, calibração e qualificação definidos e obedecidos.</p> <p>Procedimentos de conserto e manutenção de equipamentos definidos e obedecidos.</p> <p>Esquema de treinamento e avaliação periódica dos analistas definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos, diários e registros para operação e teste de adequação de equipamentos e métodos utilizados definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos de emissão e registros de amostras, padrões, reagentes e documentos controlados definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos e registros para controle de estoque definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos para a avaliação</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>dados brutos e planilhas/cadernos de laboratório, registros garantindo a rastreabilidade e autenticidade/integridade dos dados.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos para a liberação dos resultados de testes/relatórios analíticos e certificação.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de um sistema garantindo que todos os padrões de referência requeridos, reagentes, solventes e meios de cultura estão disponíveis na qualidade requerida.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos, registros e diários para a manipulação de reagentes/solventes, meios de cultura incluindo a qualidade requerida, identificação de fornecedores, recebimento, identificação/etiquetagem, armazenamento, prazo de validade, emissão, utilização, fórmulas mestre para preparação de reagentes e meios de cultura, procedimentos para padronização e teste de adequação quando necessário.</p>	<p>dos resultados de testes, incluindo dados brutos e planilhas/cadernos de laboratório, registros garantindo a rastreabilidade e autenticidade/integridade dos dados definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos para a liberação de resultados de testes/relatórios analíticos e certificação definidos e implementados.</p> <p>Sistema, garantindo que todos os padrões de referência requeridos, reagentes, solventes e meios de cultura estão disponíveis na qualidade requerida, está definido e implementado.</p> <p>Procedimentos, registros e diários para a manipulação de reagentes/solventes, meios de cultura incluindo a qualidade requerida, identificação de fornecedores, recebimento, identificação/etiquetagem, armazenamento, prazo de validade, emissão, utilização, fórmulas mestre para preparação de reagentes e meios</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados, registros e diários de máquina para administração dos padrões de referência química, incluindo: qualidade, fonte, aquisição, recepção, etiquetagem/rotulagem, armazenamento, emissão, utilização, duração da utilização e controle do número do lote.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados para a preparação e a administração das referências químicas internas e normas de trabalho, incluindo detalhes sobre os materiais de referência, preparação/padronização, reteste e repadronização, etiquetagem/rotulagem, armazenamento, emissão, uso e duração do uso.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos para o tratamento de resultados fora da especificação (FDE ou OOS) e fora da tendência (OOT), seguindo uma abordagem por fases que consiste em investigações laboratoriais iniciais, seguidas por investigações completas, bem como por testes de hipóteses, número e justificção para reteste e reamostragem.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de documentos definindo as especificações e procedimentos de teste para todas as matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabados.</p>	<p>de cultura, procedimentos para padronização e teste de adequação quando necessário definidos e implementados.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos documentados, registros e diários para a manutenção dos padrões de referência química definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos documentados, registros e diários de máquina para a administração das referências químicas internas e normas de trabalho definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos para o tratamento de resultados fora da especificação (FDE ou OOS) e fora da tendência (OOT) definidos e implementados.</p> <p>Documentos definindo as especificações e procedimentos de teste para todas as matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabados definidos e implementados.</p>

Número de referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de Referência
		<p>Desenvolvimento e implementação de programas para testes de estabilidade de acordo com os requisitos da OMS/ICH.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de um sistema para retirada/tiragem, manuseio do estoque e inspeção das amostras de retenção.</p> <p>Definição e implementação do vestuário apropriado e dos procedimentos de segurança para proteção dos operadores e do ambiente para evitar qualquer contaminação de amostras.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos para tratamento de resíduos.</p>	<p>Programas de estabilidade definidos e implementados de acordo com os requisitos da OMS/ICH.</p> <p>Sistema para retirada/tiragem, manuseio do estoque e inspeção das amostras de retenção definido e implementado.</p> <p>Vestuário apropriado e dos procedimentos de segurança definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos para tratamento de resíduos definidos e implementados.</p>

* A definição da adequação de contratadas, fornecedores e equipes de apoio inclui a avaliação de suas legalidades e competências.

** Esgoto, detritos e outros tipos de resíduos (ex. sólidos, líquidos ou gasosos derivados do processo de fabricação) no interior, oriundos dos prédios e em seu entorno imediato devem ser eliminados de maneira segura, atempada e salubre. Os contêineres e/ou as tubulações para materiais residuais devem ser claramente identificados (adotado do ICH Q7). Além disso, o tratamento de todos os resíduos deve estar de acordo com as exigências nacionais.



United Nations Industrial Development Organization
Vienna International Centre · P.O. BOX 300
1400 Vienna · Austria
www.unido.org



West African Health Organization
01 BP 153 · Bobo-Dioulasso 01 · Burkina Faso
www.wahooas.org