

Como organizar um programa de Garantia da Qualidade E os aspectos mais relevantes das Boas Práticas de Fabricação (GMP) da Produção e Controle de Qualidade

Antonio Celso da Costa Brandão
Coordenador de Sistemas da Qualidade de FarManguinhos/FIOCRUZ

PROGRAMA DE GARANTIA DA QUALIDADE

O desenvolvimento e a implementação de um sistema de Garantia da Qualidade necessita de um suporte documental que reflita a política, a organização, as ações, as estratégias e as instruções do serviço. Tudo que se faz tem que ser escrito segundo normas estabelecidas, depois de muito discutido e segundo o conhecimento e as possibilidades técnicas e científicas de cada momento. E aquilo que se faz é o que foi estabelecido que cada um deve fazer, como fazer, segundo procedimentos escritos.

Manual da Qualidade:

Expõe a política da qualidade da direção e a organização do serviço. Deve conter o seguinte:

- Responsabilidade da direção.
- Sistema de qualidade.
- Revisão do contrato.
- Controle do projeto.
- Controle de documentação e dos dados.
- Compras.
- Controle dos processos.
- Inspeção e ensaio.
- Controle dos equipamentos de inspeção, medição e ensaio.
- Estado de inspeção e ensaio.
- Controle dos produtos não conformes.
- Ações corretivas e de prevenção.
- Manipulação, armazenamento, embalagem, conservação.
- Controle dos registros de qualidade.
- Auditorias internas da qualidade

Procedimentos Operacionais Padrão:

Dizem obrigatoriamente quem faz o quê, quando, como e onde. São aqui definidas as responsabilidades de cada indivíduo, a forma como deve executar, interpretar e registrar cada procedimento.

Instruções de trabalho:

Descrevem um equipamento, uma técnica ou um procedimento.

Documentos Gerais:

São todos documentos resultantes do registro de atividades, CQ, certificados, relatórios, formação de pessoal, registro de produtos não conformes, etc.

PLANEJAMENTO DAS ATIVIDADES

Uma vez definida a linha de produção e o elenco de produtos que se pretendem fabricar, a partir de estudos de mercado, identificação de uso, custos, etc, será necessário obter informações sobre a composição de cada produto, o processo de manufatura, as condições de conservação e o período de vida útil dos mesmos. Para tanto, elabora-se o Programa de Garantia da Qualidade que permitirá o acompanhamento desses produtos desde a sua concepção até o consumo, mediante as seguintes etapas:

Desenvolvimento dos Produtos

- Definição dos Processos de manufatura e especificações
- Estabelecimento de uma cadeia de documentação em que se inclua os procedimentos operacionais, arquivos, de lotes, protocolos, etc.
- Qualificação de Fornecedores de matérias primas e materiais de embalagem
- Qualificação do pessoal técnico e operacional
- Desenho do protocolo de Validação
- Qualificação das Instalações e Equipamentos
- Calibração de aparelhos e estabelecimento do Programa de Calibração periódica
- Validação dos processos e métodos analíticos
- Estudos de Estabilidade acelerada

- Planejamento de estudos de estabilidade de longa duração
- Programa de Auto-inspeção

DETALHES DO PROGRAMA

As instalações desenhadas deverão ser compatíveis com os atributos dos produtos que ali se pretende fabricar. Baseado nas características intrínsecas de cada produto (princípios ativos), se estabelece o desenho da produção, os requerimentos das instalações e equipamentos, os cuidados para evitar contaminação cruzada, os procedimentos e instruções, a qualificação de pessoal, requerimentos de limpeza, dentre outros.

Partindo-se da premissa de que o Programa de Garantia da Qualidade deverá assegurar a qualidade dos produtos, mediante o cumprimento das Boas Práticas de fabricação em todas as etapas, torna-se de fundamental importância definir as etapas em que os controles deverão ser aplicados, que é essencial para prevenir ou eliminar riscos para o produto, e poder levá-los a um nível de qualidade dentro do grau de aceitabilidade prefixado.

Para a linha de produção escolhida, foi estabelecido um diagrama de fluxo que permitiu seguimento detalhado do processo e a identificação das fontes de risco potencial para que se possa implementar os controles das variáveis do processo de produção que podem modificar os padrões de qualidade propostos, por exemplo, na elaboração dos comprimidos e cápsulas, etapas como a redução do tamanho das partículas, dos grânulos, a mistura, a secagem, a compressão, podem exercer efeitos sobre a uniformidade de conteúdo, dureza, friabilidade, perfil da dissolução e a biodisponibilidade dos produtos.

ATIVIDADES QUE ANTECEDEM A PRODUÇÃO PROPRIAMENTE DITA

Recepção e Armazenagem de Materiais

A área de recepção de matérias primas é regida por um mecanismo administrativo que regula todas as operações de entrada de materiais, onde se realiza inspeção visual de cada unidade, verificando-se limpeza, rotulagem, inviolabilidade, etc.

Após amostragem em local adequado, as matérias primas são armazenadas em almoxarifado robotizado, sendo os materiais colocados no depósito de forma automática.

Com o auxílio de elevadoras, procedendo-se a entrada e a saída dos mesmos por sistema informatizado, bem como seus status de materiais em quarentena, rejeitados e aprovados. O depósito está localizado em uma zona no começo do fluxo de fabricação e da pesagem dos materiais. O armazenamento se faz de maneira a prevenir degradação, contaminação e contaminação-cruzada, especialmente de produtos de alta atividade (hormônios, corticóides, antibióticos, etc).

O almoxarifado de materiais de embalagem é clássico, à base de estantes metálicas de armazenamento normal.

Amostragem

A amostragem das matérias-primas é feita segundo um plano estatístico para a abertura dos containers para retirada das amostras, exceto para os testes de identificação dos princípios ativos, onde são retiradas amostras de 100% dos recipientes. As amostragens são efetuadas nos mesmos boxes de pesagens (fracionamento) das matérias-primas para os produtos comuns (baixa atividade) e outro para os produtos antibióticos da classe dos penicilânicos; no primeiro são pesados e amostrados também, todos os expientes.

As características fundamentais de uma área de elaboração de sólidos são dadas pelos fluxos de fabricação que devem apresentar a seguinte ordem seqüencial: pesagem, mistura, preparação da forma farmacêutica (granulação úmida ou seca), envase, encartuchamento, embalagem.

Pesagem

Considera-se a pesagem, como sendo uma das operações mais importantes do processo produtivo. A fim de evitar-se problemas de contaminação cruzada, ou danos ao pessoal, estes vestem uniformes que são colocados e retirados em vestuários exclusivos à operação, para o caso da pesagem dos princípios ativos. Os boxes possuem sistema de exaustão independentes.

PRODUÇÃO

A área de produção, destinada à granulação, mistura e secagem e envase de comprimidos e cápsulas é formada por dois módulos, sendo um destinado aos produtos de baixa atividade e outro para os antibióticos penicilânicos, de acordo com as normas da BPF estabelecidas na RDC 210. O módulo de produtos antibióticos possui um box para compressão, na seqüência da sala de granulação e dois boxes para envase de cápsulas, contígua à sala de mistura de pós. O mesmo modelo está instalado no módulo de sólidos em geral.

As salas possuem pressão negativa em relação às áreas de circulação e são segregadas entre si.

Estes cuidados destinam-se a evitar contaminação cruzada.

Também para evitar contaminação cruzada, em todas as áreas produtivas, inclusive pesagem. É fornecido ar filtrado, através de filtros HEPA, classe 100.000. O ar filtrado é fornecido distintamente aos módulos, com entradas correspondentes, individuais, assim como os retornos, para evitar cruzamentos.

Em razão das linhas de embalagem serem manuais, este se constitui num ponto de estrangulamento do processo produtivo; para garantir um fluxo adequado, os tamanhos de lotes foram definidos de forma a compatibilizar-se com essa limitação; há uma linha de embalagem secundária em linha como máquina de embalagem primária, permitindo assim, fluxo contínuo e unidirecional para as operações.

CONTROLE DE QUALIDADE

O Controle de Qualidade das matérias-primas e produtos acabados baseia-se nas especificações estabelecidas para cada material, de acordo com as monografias oficiais vigentes e aquelas estabelecidas pela empresa, quando cabíveis. São redigidas especificações adequadas, de forma precisa, completa, com detalhes específicos dos métodos de ensaios, tipo de instrumento a ser utilizado, métodos de amostragem.

Cada matéria prima é amostrada de acordo com procedimentos de amostragem padronizados e as amostras enviadas ao Controle de Qualidade para serem testadas de acordo com procedimentos escritos. As matérias-primas sendo aprovadas passam para área de aprovados do armazém, após ter sido identificada com código do material, nome do material, n. ° do lote, data de aprovação, data de reanálise e a assinatura do inspetor da Qualidade.

As matérias-primas são reanalisadas sempre que necessário, de acordo com um programa pré-estabelecido.

As amostras das substâncias ativas são conservadas em quantidade superior ao dobro daquela que é necessária para realizar todos os testes requeridos, para determinar se o material está de acordo com as especificações estabelecidas.

Os materiais aprovados são usados de forma que aqueles que estão armazenados a mais tempo são aqueles que são usados primeiros.

As matérias-primas que não estejam conformes com as especificações são isoladas em do material aprovado, marcada com um rótulo de rejeitado e devolvida ao fornecedor ou destruída imediatamente.

Para verificar se o fornecedor cumpre as especificações definidas, são feitas inspeções periódicas ao local para garantir a qualidade das matérias primas.

As amostras de referências devem ser conservadas durante pelo menos sete anos.

São realizadas as seguintes análises físico-químicas nas matérias-primas: solubilidade, identificação, doseamento, intervalo de fusão, perda por secagem, resíduo de ignição, metais pesados, pesquisa de impurezas específicas que são pertinentes de acordo com o método de síntese de cada matéria -prima individual.

Para a realização dos testes específicos nas matérias primas o C. Q físico-químico dispõe de instrumentação específica, tal como: espectrofotômetro UV-VIS, potenciômetro condutivímetro, TOC, CG, Sistema de cromatografia em papel, HPLC, dentre outros.

Nos produtos acabados são realizados testes físico-químicos (aspecto, tamanho e forma, peso médio, marcas de identificação próprias, propriedades organolépticas, dureza, friabilidade, teor, desintegração, dissolução, dentre outros) e controle microbiológico (contagem microbiana, pesquisa de patógenos).

Para o controle de qualidade do material de embalagem é levado em conta as características intrínsecas de cada tipo de material, processo de fabricação dos mesmos e o grau de qualificação dos fornecedores.

O material de embalagem não deve interagir física ou quimicamente com o produto acabado modificando-lhe a potência, a qualidade, ou a pureza, além dos limites especificados.

São verificadas as seguintes características:

1. Embalagem primária:

- Barreiras: transmissão de vapor d'água , transmissão de oxigênio, transmissão de gases (CO₂ e outros), transmissão de luz.
- Resistência química: inércia de reação, ph.

- Sistema de fechamento: interferência entre componentes (dimensional), integridade da vedação(toque, selagem, etc.)

2. Embalagem Secundária:

- Informações corretas: textos atualizados, texto indelével
- Propriedades mecânicas: resistência mecânica, adesividade
- Sistema de fechamento: inviolabilidade

Amostras de retenção

No recebimento, o sistema informatizado gera um número sob o qual a amostra será arquivada. São guardadas amostras suficientes para três análises completas, utilizando-se como tempo de guarda o produto de maior prazo de validade acrescido de mais um ano.

Inspeção da Qualidade

A revisão de todos os produtos e o consequente controle estatístico se dá através de inspeções nos diferentes níveis. A prioridade e o nível da revisão é estabelecido pelo responsável da Garantia da Qualidade. No caso da revisão resultar em rejeição do lote, será feita a revisão total, buscando os defeitos mais críticos encontrados durante a primeira revisão.

Monitoramento Ambiental

O monitoramento do ar ambiental se faz por exposição de placas Rodac, utilizando amostrador de ar. Nas áreas não críticas (vestuários, salas de descanso) a amostragem é feita quando não há pessoal. Nas áreas críticas é feita em funcionamento. A frequência do monitoramento está estabelecida no Programa de Garantia da Qualidade.

GARANTIA DA QUALIDADE

A Garantia da Qualidade tem suas Políticas definidas e registradas em Manuais e em padrões pré- estabelecidos que podem ser relacionados com a fabricação: controle de matérias primas, controle de processos, controle de desvios de resultados, revisão de documentação analítica, liberação, controle de reclamações e recolhimentos.

Pessoal

Há um plano de formação estabelecido em módulos para o pessoal que ingressa na empresa, respeitadas as diferentes funções.

Um plano anual de treinamento está estabelecido e é individualizado por departamento.

Desenvolvimento de novos produtos

A empresa dispõe de uma área específica, equipada, onde são desenvolvidas novas formulações.

Estudos de Estabilidade

As condições climáticas a que devem ser submetidas as amostras estão estabelecidas nos protocolos e de acordo com as diretrizes das Portarias e Regulamentos da Anvisa.

São realizados estudos de estabilidade acelerados e de longa duração.

Para produtos novos são avaliados os três primeiros lotes: um de tamanho normal e dois lotes pilotos (1/10 do tamanho normal ou 100.000 unidades).

Qualificação dos fornecedores

Os fornecedores são classificados em duas categorias:

Aprovados: avaliados à partir da análise de amostra enviada, questionário e auditoria na planta; e

Certificados: avaliados mediante o histórico de 24 meses de fornecimento, auditoria.

As requalificações são feitas pela investigação da incidência de reclamações. São feitas auditorias nas plantas dos fornecedores, conforme programa pre-estabelecido pela Garantia da Qualidade.

Qualificação de equipamentos

Para cada instrumento é estabelecido: faixa total, faixa de trabalho, sensibilidade, tolerância, e o PNT de calibração a utilizar.

As requalificações são feitas mediante análise de risco e as especificações definidas pelo controle de mudanças.

Validações

Existe um comitê de validação formado por pessoas da Garantia da Qualidade, Produção, Manutenção e Segurança.

Foi elaborado um plano master de validação dos processos e dos métodos analíticos, no qual são definidos os critérios de aceitação através da análise de risco. As revalidações ocorrem com periodicidade pré-definida no plano master.

A cada ano é feita uma verificação dos dados obtidos para avaliação das tendências à partir dos históricos de fabricação.

Avaliação e guarda de documentação

Existe um setor, pertencente ao departamento de Garantia da Qualidade que se encarrega da guarda de toda a documentação pertencente ao sistema. Há um procedimento de gestão de todos os POP's. O período de guarda da documentação dos lotes obedece o preconizado no regulamento de Boas Práticas vigente.

Reclamações e Devoluções

Um comitê é responsável pelo recebimento de reclamações, e local específico na parte superior do armazém para os produtos devolvidos. Um protocolo define as ações para cada caso.

Um SAC funciona sob a responsabilidade de determinadas pessoas, tanto no horário normal de trabalho quanto fora deste.

Recolhimento de produtos.

Existe um comitê de recolhimentos, com os nomes e contatos telefônicos dos seus membros, disponíveis numa lista. Os produtos retirados recebem uma etiqueta própria do status e são colocados em área específica aguardando as providências.

Transporte

Há um departamento que controla o transporte dos produtos.

Durante os estudos de estabilidade, são definidas as condições de temperatura e umidade a que poderão ser submetidos os produtos durante o transporte.

Auto-inspeções

São realizadas auto-inspeções semestrais, sendo gerados relatórios. A equipe de auto-inspeção é multisetorial, havendo sistema de rodízio de profissionais. Anualmente, até 31 de dezembro, são encaminhados relatórios anuais à ANVISA, em atendimento ao preconizado pela legislação vigente.

Desvios de Qualidade

Os desvios de processo são justificados através de informe próprio, fechado e aprovado pelos responsáveis pela Garantia da Qualidade. Um procedimento contém as linhas gerais para a investigação, avaliação e tratamento dos erros analíticos e dos passos a seguir para o descarte ou confirmação dos resultados suspeitos. As resoluções tomadas são relatadas e arquivadas junto com a documentação do lote.

SISTEMA AUXILIAR

Tratamento de Água

Todo o sistema de água utilizada na empresa está disposto no procedimento operacional específico onde traz as informações necessárias para sua operação.

A indústria possui um sistema para produção de Água Purificada, que atenda às especificações definidas nas Farmacopéias adotadas pelo Ministério da Saúde.

- Existe pessoal capacitado para operar o sistema;
- Todas as atividades executadas nesta área atende aos POPs previamente definidos; não existe depósito da água purificada, sendo a mesma distribuída para os pontos de uso através tubulação adequada, de forma contínua.
- Água potável é proveniente da rede pública estadual;
- A empresa possui duas caixas de água com capacidade de 10000 litros;
- É feito um pré-tratamento da água potável antes de ser armazenada, passando por filtro de areia/pedras/ carvão ativado com retrolavagem semanal com registro em planilha específica;
- É feita a limpeza das caixas de água duas vezes ao ano com registro em planilha específica; utilizando hipoclorito de sódio;
- São feitos testes físico-químicos da água potável, semanalmente com registros;
- São feitos testes microbiológicos da água potável, semanalmente com registros;

Num segundo estágio, a água é tratada para obter-se água Purificada. Esse sistema é composto por um sistema de troca iônica e um sistema de Osmose Reversa, passo simples; existindo também um sistema para adição de NaOH, o qual facilita a eliminação do CO₂ dissolvido na água.

- A planta tem capacidade para produzir 1000 l/h;
- São feitos testes físico-químicos, microbiológicos; com registros;
- A partir da purificação, a água é conduzida através de tubulação de aço inox 316 L;
- São colhidas amostras de água em diversos pontos da fábrica, inclusive nos bebedouros, para efetuar a contagem microbiológica, semanalmente com registros;
- Existe procedimento para a liberação da água utilizada na produção, com registros;

- É feita a sanitização do sistema de água semanalmente com registros;
- É feita manutenção preventiva nos equipamentos do sistema de água de acordo com programa de manutenção dos sistema da indústria;
- Existem registros de troca dos meios filtrantes
- É feita sanitização dos meios filtrantes
- Existem registros da regeneração das resinas de troca iônica
- O sistema de água purificada, está validado, com registros.

Manutenção

O departamento de Engenharia Industrial é responsável pela Manutenção Preventiva de todos os equipamentos de produção e infra-estrutura.

A Manutenção Preventiva pode também ser executada por contratados externos.

Toda manutenção preventiva ou corretiva efetuada é devidamente registrada em livros próprios.

O controle de temperatura na planta é feito por sistema informatizado. No final de cada jornada, comprova-se os valores das temperaturas e faz-se o registro com data e hora. Existe um sistema de alarme para o caso de variações significativas. O serviço de manutenção é avisado para as ações necessárias.

Segurança e Tratamento de resíduos

Existem normas próprias para o tratamento de resíduos. Os resíduos são classificados como recuperáveis (papel, metal, vidro, plástico, paletes de madeira) e não recuperáveis (produtos farmacêuticos).

As substâncias e produtos considerados resíduos são neutralizados e enviados através de uma ordem de seguimento e transportadas em transporte autorizado, externo, ao destino para destruição.

Há uma brigada composta incêndio treinada e periodicamente reciclada a título de primeira intervenção, funcionando em toda a jornada de trabalho.

Um fluxograma destinado a monitorar a segurança dos locais, equipamentos, acesso de estranhos, ações no caso de emergências com produtos, evacuação da fábrica, derrames, incêndios e explosões, problemas com as águas residuais, pontos de reunião, dentre outros.

Controle de Pragas

Existe um contrato com empresa externa para o controle de pragas: desratização, desinsetização e desinfecção em vários pontos.

Aspectos relevantes na GMP da Produção e Controle de Qualidade

GMP - PRODUÇÃO RDC 210 item 15:

- As operações de Produção devem seguir os POP's definidos e aprovados em conformidade com o relatório técnico quando da concessão do registro junto ao órgão sanitário competente.
- Manuseio de materiais e produtos
- Recebimento devem obedecer os seguintes POP's
- Quarentena
- Amostragem RDC 210
- Armazenamento

Item 15.1.1

- Suprimento
- Processamento
- Rotulagem
- Embalagem

- Se houver alguma modificação (desvio) das instruções ou procedimentos, este desvio deve ser aprovado por escrito por pessoa autorizada para tal, acompanhada da Garantia da Qualidade (RDC 210 15.1.2).

- Deve ser realizada a conferência quanto à reconciliação e procedimentos para assegurar que não haja discrepância dos limites aceitáveis estabelecidos (RDC 210 item 15.1.3).

- A operação de produtos distintos de forma simultânea ou consecutiva na mesma sala deve ser evitada. Caso isto ocorra deve ser comprovada a ausência de risco ou contaminação cruzada. (RDC 210 item 15.1.4).
- Durante todo o processo de produção os materiais, recipientes com produtos, os principais equipamentos, as salas utilizadas devem ser devidamente identificadas, esta identificação deve constar: nome do produto ou material que está sendo processado, sua concentração (quando aplicável) e o nº do lote. (RDC 210 item 15.1.5).
- O acesso às instalações de produção devem ser restrito ao pessoal autorizado. (RDC 210 item 15.1.6).
- Medidas a serem tomadas a fim de evitar a contaminação cruzada: (RDC 210 item 15.2.4);
 - a) Edifícios separados (penicilâmicos e cefalosporínicos);
 - b) Produção em campanha (separação no tempo) no caso de sinistro (incêndio, inundação etc.) e em situação de emergência (guerra, etc), nesse caso acompanhadas de processo de limpeza e desinfecção, devidamente validados;
 - c) Utilização de ante-câmeras, com diferenciais de pressão de ar;
 - d) Utilização de roupas protetoras nas áreas onde estejam processados produtos que apresentam risco de contaminação cruzada;
 - e) Utilização de procedimento validado de limpeza e descontaminação;
 - f) Utilização de um "sistema fechado de produção".
 - g) Ensaios de resíduos;
 - h) Identificação indicando o estado de limpeza nos equipamentos;
- Produtos intermediários e a granel. (RDC 210 item 15.3)
- Antes de iniciar qualquer operação deve ser adotadas providências necessárias para que as áreas trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produto, rótulo que não sejam necessário a nova operação a ser iniciada. (RDC 210 item 15.3.1);
- Todos os controles em processo devem ser realizados e registrados, (RDC 210 item 15.3.2);
- Os equipamentos utilizados devem ser limpos de acordo com os procedimentos estabelecidos. (RDC 210 item 15.3. 3);
- Os recipientes utilizados devem ser previamente limpos e esterilizados quando for o caso. (RDC 210 item 15.3.4);

- Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado. (RDC 210 item 15.3.5);
- As tubulações utilizadas no transporte de produtos de uma área para outra devem estar conectados de forma correta. (RDC 210 item 15.3.6);
- As tubulações de água devem estar limpas e descontaminadas, segundo os procedimentos escritos que determine os limites da contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas. (RDC 210 item 15.3.7);
- Equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medidas, pesagens, registros e controles devem ser submetidos à manutenção e a calibração a intervalos pré-estabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidas. Os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes, de serem utilizados para ensaios analíticos. As datas de calibração, manutenção e as futuras calibrações devem estar claramente estabelecidas e registradas.(RDC 210 item 15.3.8);
- Operações de Embalagem (RDC 210 item 15.4);
- Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns dos outros, ao menos que haja separação física, ou seja aplicado controles eletrônicos. (RDC 210 item 15.4.1)
- Antes de iniciar as operações de embalagem devem ser adotadas medidas no sentido de garantir que as áreas de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e os demais equipamentos estejam limpos e liberados de qualquer produtos ou materiais anteriormente utilizados que não sejam mais necessários para a nova operação a ser iniciada. A linha de embalagem deve ser liberada após uma inspeção apropriada e ser registrada. (RDC 210 item 15.4.2);
- O nº do lote e nome do produto em processo deve ser exibido em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem. (RDC 210 item 15.4.3);
- As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas da etapa de rotulagem. Se não for possível deverá ter um procedimento específico para este fim.(RDC 210 item 15.4 4);
- As operações de impressão devem ser verificadas e registradas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem. (RDC 210 item 15.4.5);
- Principais aspectos a serem inspecionados numa linha de embalagem (RDC 210 item 15.4.8):

- a) Aspecto geral das embalagens;
 - b) se as embalagens estão completas;
 - c) se estão sendo utilizados produtos e materiais de embalagem corretos;
 - d) se as impressões realizadas estão corretas;
 - e) se os monitores da linha estão funcionando corretamente;
- Qualquer discrepância significativa ou incomum, observada durante a reconciliação da quantidade de produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e o nº de unidades embalada, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes de ser liberado o lote do produto. (RDC 210 item 15.4.11);
 - Os materiais codificados com o nº 730 do lote, não utilizados, devem ser destruídos. Este procedimento deve ser registrado. Para que os materiais impressos não codificados, sejam devolvidos ao estoque devem ser seguidos de procedimentos escritos (RDC 210 item 15.4.12);

GMP - CONTROLE DE QUALIDADE (RDC 210 item 16)

O Controle de Qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, as especificações e aos ensaios, bem como a organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios necessários sejam executados.

O controle de qualidade deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto. O controle de qualidade deve ser independente em relação à produção.

Controle das matérias-primas, dos produtos intermediários, a granel e terminados. (RDC 210 item 16.1);

Todos os ensaios devem seguir as instruções pré-estabelecidas pelos procedimentos escritos e aprovados para cada material ou produto. (RDC 210 item 16.1.1);

As amostras devem ser retiradas, segundo POP escrito e aprovado e devem ser representativas do lote. (RDC 210 item 16.1 2).

- Nas operações de amostragem:
- - a) Devem ser realizadas de forma a evitar contaminação ou outro efeito adverso que venha afetar a qualidade do produto amostrado. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após à amostragem. (RDC 210 item 16.1.3);

- b) Deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado. Equipamentos devem estar limpos. Materiais perigosos ou potentes, requer precauções especiais. (RDC 210 item 16.1.4);
- c) Os equipamentos de amostragem devem estar limpos e se necessário esterilizados antes e após cada uso e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.(RDC 210 item 16.1.5);
- d) Cada excipientes contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações (RDC 210 item 16.1.6):
 - Nome do material amostrado;
 - N° do lote;
 - N° do recipiente amostrado;
 - Assinatura da pessoa que colheu a amostra;
 - Data em que amostra foi colhida;
 - Ensaio Necessários (RDC 210 item 16.2);
 - Matérias-primas e Material de Embalagem(RDC 210 item 16.2.1);
 - Antes que as matérias-primas e material de embalagem sejam liberados para o uso, o responsável pelo C.Q deve garantir, que os mesmos sejam testados quanto a conformidade com as especificações de identificação, potência, pureza e outros parâmetros de qualidade.(RDC 210 item 16.2.1.1).
 - Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima. SPGV (Método estatístico). (RDC 210 item 16.2.1.2);
 - Cada lote de material de insumo a ser utilizado deve ser examinado após o recebimento. (RDC 210 item 16.2.1.3);
 - O fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida através da validação periódica dos resultados apresentados e através de auditorias às suas instalações, o que não exclui a necessidade da realização do teste de identidade. Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e sua autenticidade assegurada . Devem conter as seguintes informações (RDC 210 item 16.2.1. 4):
 - a) Identificação de fornecedor, assinatura do funcionário responsável;
 - b) Nome e N° de lote do material testado;
 - c) Descrição das especificações e dos métodos utilizados;
 - d) Descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.
- Controle em processo. (RDC 210 item 16.3);
- O controle em processo deve fazer parte do registro dos lotes. (RDC 210 item 16.3.1);
- Produtos terminados (RDC 210 item 16.4);

- Antes de serem liberados os lotes de produtos farmacêuticos devem ser assegurados mediante ensaios laboratoriais, sua conformidade com as especificações estabelecidas. (RDC 210 item 16.4.1);
- Os produtos que não atenderem as especificações estabelecidas, devem ser reprovados. Se viável, podem ser reprocessados. Os produtos reprocessados devem atender a todas as especificações e critérios de qualidade estabelecidos antes de ser aprovados e liberados.(RDC 210 item 16.4.2);
- Revisão dos Registros da produção (RDC 210 item 16.5);
- Os registros da produção e controle devem ser revisados. Se um determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência deve ser investigado. Se necessário à investigação deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outro produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado.A investigação deve ser registrada e deve conter a conclusão a que se chegou e as ações de acompanhamento necessárias. (RDC 210 item 16.5.1);
- As amostras de retenção de cada lote de produto devem ser mantidas por, pelo menos 12 meses, após a data do vencimento do seu prazo de validade, exceto as soluções parenterais de grande volume (SPGV), que devem ser conservadas por 30 dias após o vencimento do seu prazo de validade. Em geral os produtos terminados devem ser mantidos em suas embalagens finais e armazenados sob condições recomendadas.(RDC 210 item 16.5.2);
- As amostras de substâncias ativas devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem. As amostras de outras matérias-primas (excipientes), exceto solventes, gases e água devem ser retidas por pelo menos dois anos, se assim permitirem os seus estudos de estabilidade efetuados pelo fabricante da matéria-prima. As quantidades de amostras de materiais e produtos retidos devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas, pelo menos, duas reanálises completas. (RDC 210 item 16.5.3).

Antonio Celso da Costa Brandão

Assessor Executivo

DIRETORIA EXECUTIVA

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

FIOCRUZ - Ministério da Saúde

55-21-3348-5270