



ROTEIRO DE BPF PARA **CABO VERDE**

Uma abordagem por etapas
para que a indústria farmacêutica alcance
padrões internacionalmente reconhecidos

Documento produzido como parte de uma iniciativa regional da CEDEAO





ROTEIRO DE BPF PARA CABO VERDE

**Uma abordagem gradual para a indústria
farmacêutica alcançar as normas de BPF
internacionalmente reconhecidas**

2019



AGRADECIMENTOS

Este documento foi elaborado por Martin Nicholson (Especialista em Setor Farmacêutico) e Wilko von Klüchtzner (Especialista-Adjunto em Desenvolvimento Industrial), com base em uma metodologia desenvolvida por Kay Weyer (Principal Especialista em BPF) e sob a coordenação geral de Alastair West (Coordenador da UNIDO para o Plano de Negócios do PFFA). Contribuições operacionais significativas foram feitas por Assane Coulibaly (Coordenador Regional do Projeto, África Ocidental).

A elaboração deste documento foi realizada em estreita colaboração com a Organização Oeste Africana da Saúde (OOAS), representada por Carlos Brito e Sybil Ossei Agyeman Yeboah. Lenira Centeio, Ponto Focal Nacional e Carla Djamila Reis, CEO/Diretora Executiva - Entidade Reguladora Independente da Saúde, forneceram orientação e apoio valiosos para o desenvolvimento deste Roteiro Nacional.

O presente documento faz parte e aborda as dimensões técnicas de uma colaboração contínua entre a OOAS e a Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial (ONUDI) para formular uma estratégia para o desenvolvimento em escala regional da indústria farmacêutica na África Ocidental. 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 de materiais neste documento não implicam a expressão de qualquer opinião por parte do Secretariado da ONUDI, concernente à situação jurídica de qualquer país, território, cidade ou área ou de suas autoridade ou concernente à delimitação de suas fronteiras ou limites, ou seu sistema econômico, ou grau de desenvolvimento. Designações como “desenvolvido”, “industrializado” e “em desenvolvimento” destinam-se a 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 da 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.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	ii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	v
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A produção local de medicamentos e o esforço por uma melhor qualidade – benefícios de saúde e econômicos.....	1
1.2 A iniciativa regional da CEDEAO para o desenvolvimento do setor farmacêutico local.....	2
1.3 Roteiro de BPF para Cabo Verde – contexto do país	3
1.4 Propósito deste documento.....	3
2 QUADRO REGIONAL DA CEDEAO DE ROTEIROS DE BPF	5
2.1 O Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros.....	5
2.2 Relação entre o Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros e o Roteiro Nacional de Cabo Verde	10
3 ABORDAGEM E METODOLOGIA	11
3.1 Abordagem.....	11
3.2 Escopo	13
3.3 Ferramentas utilizadas para avaliar os fabricantes farmacêuticos.....	13
3.3.1 Ferramenta 1: Categorização da conformidade com cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade	13
3.3.2 Ferramenta 2: Categorização do nível geral de conformidade com as BPF da OMS, por parte de um fabricante de PFA.....	14
4 RESULTADOS	19
4.1 Relevância dos resultados regionais – implicações aos níveis regional e nacional.....	19
4.2 Resumo dos resultados e análise das avaliações regionais.....	19
4.3 Resultados e análise da avaliação de Cabo Verde.....	21

5 O ROTEIRO DE BPF PARA CABO VERDE	23
5.1 Objetivos.....	23
5.2 Utilização do Roteiro	23
5.3 Aplicação do Roteiro para os fabricantes existentes	24
5.3.1 Foco da Fase I	25
5.3.2 Foco da Fase II	25
5.4 Pontos de entrada do fabricante.....	27
5.4.1 Ponto de entrada para fabricantes na categoria C	27
5.4.2 Ponto de entrada para fabricantes na categoria B	27
5.4.3 Ponto de entrada para fabricantes na categoria A	28
5.5 Cronograma para a implementação.....	28
5.6 Aplicação do Roteiro para os novos fabricantes	28
5.6.1 Fase I: Iniciação do Projeto	29
5.6.2 Fase II: Planejamento	33
5.6.3 Fase III: Entrega do Projeto	34
6 FACILITAÇÃO DO APERFEIÇOAMENTO/ATUALIZAÇÃO DA INDÚSTRIA: OUTRAS CONSIDERAÇÕES ESTRATÉGICAS	39
6.1 Componentes estratégicos que provavelmente serão requeridos para a implementação do Roteiro ao nível nacional.....	39
6.2 Programa abrangente proposto para o desenvolvimento da indústria farmacêutica regional... ..	41
7 CONCLUSÕES	43
Apêndice I: Fatores essenciais de Qualidade E foco das avaliações	45
Apêndice II: cronograma de Avaliação para visita à planta	61
Apêndice III: orientação para classificar os riscos relacionados à não conformidade da “planta” e do “SGQ”	63
AnexO: ferramenta de orientação estabelecendo as exigências técnicas para cada fator essencial de qualidade	67

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACS	Ar Comprimido Seco
AMRH (sigla em inglês)	Harmonização Regulatória de Medicamentos Africanos
ARFA	Agência de Regulação e Supervisão de Produtos Farmacêuticos e Alimentares
ARN	Autoridade Reguladora Nacional
AVAC	Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado
BOD (sigla em inglês)	Base do Projeto
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CEDEAO	Comunidade Econômica dos Estados da África Ocidental
ERIS	Entidade Reguladora Independente da Saúde
ERU	Especificação de Requisitos do Usuário
FDA (sigla em inglês)	Autoridade de Alimentos e Drogas
FDE (OOS)	Fora de Especificação (<i>Out Of Specification</i>)
FDT (OOT)	Fora de Tendência (<i>Out Of Trend</i>)
IED	Investimento Estrangeiro Direto
ISPE (sigla em inglês)	Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica
NAFDAC (sigla em inglês)	Agência Nacional para a Alimentação e Administração de Medicamentos
NEPAD (sigla em inglês)	Nova Parceria para o Desenvolvimento da África
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONUDI	Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial
OOAS	Organização Oeste Africana da Saúde
PAC	Planos de Correções e Ação Corretiva
PFA	Produto Farmacêutico Acabado
PFFA	Plano de Fabricação Farmacêutica para a África
PFFAA-PN	Plano de Fabricação Farmacêutica para a África – Plano de Negócios
PFL	Produção Farmacêutica Local
PFRC	Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO
PIC/S (sigla em inglês)	Convenção de Inspeção Farmacêutica e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica
PMV	Plano Mestre de Validação
POP	Procedimento Operacional Padrão

QI	Qualificação da Instalação
QO	Qualificação Operacional
QP	Qualificação da Performance
SDI	Solicitação de Informação
SDP	Solicitação de Proposta
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
TAC (SAT)	Testes de Aceitação em Campo (<i>Site Acceptance Tests</i>)
TAF (FAT)	Testes de Aceitação em Fábrica (<i>Factory Acceptance Tests</i>)
TRIPS (sigla em inglês)	(Acordo sobre os) Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio
TRS (em inglês)	Série de Relatórios Técnicos
UA	União Africana
UNAIDS (em inglês)	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV e AIDS

1 INTRODUÇÃO

Este Roteiro é um documento técnico de âmbito nacional. Foi projetado para delinear uma abordagem que permita o desenvolvimento dos fabricantes farmacêuticos em direção aos padrões internacionais de Boas Práticas de Fabricação, especificamente as BPF ao nível da OMS. Este Roteiro é válido para ambos, fabricantes existentes, que podem precisar de uma atualização para alcançar as BPF da OMS, e novos operadores.

Este documento integra um projeto regional que envolve um avanço em direção a padrões mais elevados de BPF, para a indústria farmacêutica na CEDEAO. Este trabalho regional, denominado projeto Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros de BPF, foi elaborado para fornecer uma base técnica para a atualização das normas de produção farmacêutica, que pode ser implementada na prática, e apresenta uma abordagem pragmática para as dinâmicas existentes no setor farmacêutico da África Ocidental.

Este Roteiro Nacional inclui uma introdução e um resumo do projeto Quadro Regional, esboça a metodologia utilizada na produção de ambos (Quadro Regional e Roteiro Nacional) e relata resultados relevantes ao nível regional e em Cabo Verde. Há um fabricante farmacêutico em atividade em Cabo Verde, e este foi avaliado como parte do trabalho para desenvolver o Roteiro do país. O relatório detalhado, produzido como parte da avaliação da empresa, está arquivado no órgão nacional regulador de medicamentos de Cabo Verde, a Entidade Reguladora Independente da Saúde (ERIS), mas os pormenores deste documento permanecem confidenciais.

Além de fornecer uma base para a atualização dos fabricantes existentes, este Roteiro descreve um processo gradual para orientar o estabelecimento de novos fabricantes, de forma que estes operem de acordo com as normas internacionalmente reconhecidos ao dar início à produção.

1.1 A produção local de medicamentos e o esforço por uma melhor qualidade – benefícios de saúde e econômicos

Os sistemas de saúde nos países da África Ocidental enfrentam desafios significativos que impactam negativamente no acesso à assistência médica de qualidade com preços acessíveis. Dentre estes desafios estão os seguintes:

- Uma alta carga de doenças infecciosas
- Uma crescente carga de doenças crônicas e não transmissíveis
- Um contexto econômico em mudança e as dinâmicas da indústria farmacêutica
- A escassez dos recursos humanos necessários
- Uma infraestrutura de distribuição inadequada
- O subfinanciamento crônico da saúde
- O acesso limitado a medicamentos essenciais

Mediante este cenário, há um esforço concertado na África Ocidental e no continente africano como um todo para desenvolver e aprimorar a capacidade local de fabricação de medicamentos essenciais

e vacinas, possibilitando uma produção aumentada de produtos de alta qualidade. Em suma, destina-se a apresentar os seguintes resultados:

- Acesso aumentado a medicamentos de qualidade comprovada, seguros, eficazes e acessíveis;
- Estabelecer uma oferta sustentável de medicamentos essenciais, que reduziria a dependência das importações para a região que, *inter alia*, deve aumentar a segurança do fornecimento.

E deve ter como dois principais impactos gerais, os seguintes:

1. A melhoria dos resultados da saúde pública; e
2. O desenvolvimento industrial e econômico.

1.2 A iniciativa regional da CEDEAO para o desenvolvimento do setor farmacêutico local

Estabelecer uma indústria de produção farmacêutica sólida na África tem sido uma meta de grande importância no continente, ao longo da última década, e o Plano de Fabricação Farmacêutica para a África (PFFA), conforme adotado pela Reunião de Cúpula da União Africana em 2007, explicitamente declara a ambição de fortalecer este setor para proporcionar benefícios para a saúde pública e o desenvolvimento econômico. Em solidariedade a esta iniciativa, a Organização Oeste Africana da Saúde (OOAS), na XIV Reunião Ordinária da Assembléia dos Ministros da Saúde (Cabo Verde, abril de 2013), assinou e aprovou a Carta da CEDEAO sobre a Iniciativa de Parceria Público-Privada para a Produção Farmacêutica Local de Medicamentos Essenciais Prioritários. Esta Carta foi aprovada no mesmo ano, durante a 43ª Sessão Ordinária da Conferência dos Chefes de Estado e Governo da CEDEAO em Abuja, Nigéria.

Esta Sessão levou à elaboração do Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO (PFRC) 2014-2020, com contribuições da Comissão da CEDEAO, dos Estados membros e vários intervenientes e parceiros incluindo UNAIDS, ONUDI, OMS e NEPAD. O PFRC destaca como um de seus principais objetivos o atualização/aperfeiçoamento dos processos de fabricação na região para alcançar padrões de produção internacionalmente reconhecidos.

Desenvolver a indústria farmacêutica requer intervenções coordenadas em várias frentes. A CEDEAO e a OOAS realizaram avanços significativos - por exemplo, através do estabelecimento da Tarifa Externa Comum para insumos farmacêuticos e produtos acabados, progredindo na Harmonização Regulatória de Medicamentos e fortalecendo os laboratórios de controle de qualidade. Progresso também foi realizado no desenvolvimento de políticas e diretrizes para possibilitar que as flexibilidades do TRIPS sejam utilizadas, e de medidas para combater a falsificação e o comércio ilegal de medicamentos na região da CEDEAO.

Seguindo em frente, a CEDEAO e a OOAS buscarão resolver outros fatores que são críticos para permitir que as empresas da região aperfeiçoem/atualizem seus padrões e/ou mantenha-os. A iniciativa do Roteiro de BPF, a níveis regional e nacional, fornece as bases técnicas que estabelecem a estrutura e detalhes técnicos referentes aos padrões que os fabricantes precisam alcançar. Este Roteiro serve como base para um acordo regional sobre os cronogramas que devem ser estabelecidos para que os fabricantes cumpram os marcos de referência intermediários e, por fim possam aderir as normas internacionalmente reconhecidas, que serão exigidas como pré-requisito para a obtenção de licenças de fabricação na região da CEDEAO.

1.3 Roteiro de BPF para Cabo Verde – contexto do país

Cabo Verde consiste em uma série de ilhas situadas no Oceano Atlântico, a cerca de 600km a oeste do Senegal e, como tal, é o único Estado membro da CEDEAO que não faz parte do continente africano principal. A população, de aproximadamente 500.000 pessoas, é a menor dos países da CEDEAO. Apesar deste fato, o país tem um fabricante farmacêutico, a Inpharma, que foi estabelecido em 1991. A empresa produz uma grande variedade de medicamentos e está planejando construir uma nova instalação próxima a sua planta atual. O cronograma deste novo projeto de construção ainda será determinado.

A autoridade nacional reguladora de medicamentos de Cabo Verde foi renomeada Entidade Reguladora Independente da Saúde (ERIS) em 2019. Anteriormente, ela era conhecida como Agência de Regulação e Supervisão de Produtos Farmacêuticos e Alimentares ou ARFA. Ambas, a ERIS e a Inpharma estão situadas em Praia.

O fato de que Cabo Verde não possuir fronteiras terrestres com nenhum outro país e somente uma fronteira marítima, resulta em uma menor incidência das importações de medicamentos não regulamentados, em termos relativos, se comparada a outros Estados membros. No entanto, ainda há problemas relacionados a medicamentos de qualidade inferior ou falsificados dentro do país¹, que são comuns a outros países oeste-africanos.

Embora a Inpharma forneça uma parte significativa dos medicamentos do país, Cabo Verde ainda é dependente dos produtos importados para suprir o restante de suas necessidades de medicamentos.

1.4 Propósito deste documento

O Roteiro de BPF para Cabo Verde é um documento técnico, que esboça uma abordagem por fases, para que os fabricantes farmacêuticos existentes alcancem conformidade com as normas de BPF para a produção farmacêutica. O presente Roteiro é relevante para os fabricantes existentes e inclui orientação de como assegurar que os novos operadores atendam aos padrões internacionalmente reconhecidos desde o início. Além da indústria e investidores potenciais, o Roteiro nacional deve ser de interesse dos principais intervenientes ao nível nacional, incluindo, em especial, a Entidade Reguladora Independente da Saúde, o Ministério da Saúde e da Segurança Social, o Ministério da Economia e Emprego, outros Ministérios e outros intervenientes.

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) da OMS estabelecem um padrão unificado com base nos princípios e práticas aprovados pelas principais agências reguladoras do mundo e, portanto, possui uma ampla aceitação internacional. As BPF da OMS são reconhecidas como o padrão requerido e desejável a ser adotado por toda a indústria de produção farmacêutica na África Ocidental. Também é importante notar que vários fabricantes farmacêuticos na região da CEDEAO já se esforçam para alcançar conformidade com as BPF da OMS, uma vez que estas fazem parte dos requisitos para ter seus produtos pré-qualificados pela OMS.

O presente documento pretende ser um guia de referência, abrangendo aspectos das BPF e o respectivo desenvolvimento das empresas farmacêuticas, que precisam ser tratados para que estas

¹ Reis CD, Tavares EJ, Martins JJ (2015) Illegal Market of Medicines in Cabo Verde: Characterization for Action. J Pharmacovigil 3: 178

avancem em direção à conformidade com ambos os requisitos de BPF - relacionados à planta (BPF relativos às instalações) e ao SGQ (Sistema de Gestão de Qualidade), e é coerente com o Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros de BPF. Este documento deve ser lido e utilizado em conjunto com as respectivas diretrizes de BPF da OMS, que estão disponíveis no sítio da OMS: www.who.int.

2 QUADRO REGIONAL DA CEDEAO DE ROTEIROS DE BPF

Esta seção fornece uma breve introdução e um resumo do Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros de BPF. Para mais informações, o documento associado “Quadro Regional de Roteiros de BPF para a Indústria Farmacêutica na CEDEAO” pode ser consultado. O Quadro Regional é relevante para cada um dos Roteiros dos países, considerando que estas abordagens ao nível nacional, para o desenvolvimento e/ou atualização do setor farmacêutico local, são todas coerentes com o Quadro Regional e, portanto, aderem a uma abordagem comum. A relação entre as iniciativas aos nível nacional e regional é discutida no fim desta seção.

2.1 O Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros

Resumo do Quadro

A Organização Oeste Africana da Saúde (OOAS) desenvolveu o Plano Farmacêutico Regional da CEDEAO (PFRC). Este plano descreve uma abordagem detalhada para melhorar o acesso a medicamentos essenciais dentro da região. Um componente central do plano é reduzir a dependência de produtos importados de fora da região. O documento, conforme aprovado pelos Ministros da Saúde, inclui 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”*.

A OOAS tem trabalhado com a ONUDI, desde 2017, para desenvolver um Quadro de Roteiros para a indústria farmacêutica da CEDEAO alcançar padrões de BPF internacionalmente reconhecidos. O trabalho foi denominado, em seu título abreviado, “projeto do Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros de BPF”. Este projeto fornece um quadro geral que foi desenvolvido utilizando dados de todos os países, e sob o qual as abordagens técnicas ao nível nacional - para que as empresas possam avançar em direção e atender as normas de BPF internacionalmente reconhecidas, foram desenvolvidas. Estas abordagens são consistentes com os parâmetros gerais estabelecidos pelo Quadro. Através do alinhamento de todos os Roteiros ao nível nacional com uma abordagem unanimemente validada, normas internacionais podem ser finalmente alcançadas por todos. Ademais, os riscos durante o período de transição podem ser mitigados de forma que, cada vez mais, os produtos tenham suas qualidades garantidas, como sendo seguros e eficazes (sujeitos a rigorosos processos de desenvolvimento e aprovação de produtos).

Um quadro/ordenamento para a região é necessário, dado que a desfragmentação do mercado regional será benéfica para todos, e um fator crítico para o alcance desta é a adoção de um conjunto comum de normas. No entanto, a situação em 2018, no que concerne aos fabricantes na região da CEDEAO, é extremamente heterogênea tanto entre países quanto no interior destes. Ao considerar os Estados membros individualmente, a Nigéria tem muito mais de 100 fabricantes, Gana tem ao menos 25 fabricantes em atividade, enquanto outros têm 4 ou menos e alguns não tem nenhum fabricante farmacêutico atualmente. Dentro dos países, os padrões de produção variam significativamente, conforme demonstrado pelo processo de avaliação preliminar que é descrito neste documento.

Também é importante notar que a atualização dos padrões de produção é uma tarefa de longo prazo e requer não só conhecimento técnico e experiência, mas uma combinação de vários outros fatores que criem um ambiente favorável para que os fabricantes assegurem fontes de investimentos, tecnologia, recursos humanos, entre outras necessidades. Os fabricantes precisam de apoio e orientação para desenvolver seus negócios, e tempo para implementar os planos de atualização/aperfeiçoamento resultantes. De curto a longo prazo, o risco de produtos perigosos entrarem no mercado, através de fabricantes licenciados, pode ser atenuado através 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.

Avaliações de linha de base da conformidade dos fabricantes com as BPF

As avaliações de linha de base foram conduzidas em todos os países da região onde a fabricação de produtos farmacêuticos ocorre e estão resumidas na seção 4 deste documento.

A fim de garantir a comparabilidade em todas as avaliações, os 17 fatores essenciais de qualidade que são 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 de questões organizacionais, tais 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, reunindo a classificação para a planta e o SGQ. A categorização para os fabricantes é: “A”, representando um fabricante de risco baixo que está amplamente conforme com as BPF da OMS; “B” representando um fabricante de risco médio que não está em conformidade com as BPF da OMS, mas apresenta riscos reduzidos à segurança da produção; fabricantes avaliados com “C” são de risco alto, não estão em linha com as BPF da OMS e a magnitude das deficiências implica um risco significativo à segurança da produção.

Percepções das avaliações para a concepção do Quadro

Os resultados das avaliações fundamentaram a estrutura deste Quadro, na medida em 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 onde 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 a transição para a conformidade com as BPF da OMS.

Além disso, o Quadro reconhece que nem todos os fabricantes iniciam o processo no mesmo ponto, e que uma orientação para que as empresas mais avançadas alcancem as normas internacionais a curto prazo seria benéfica, uma vez que poderia permitir/agilizar a capacidade de acesso destas empresas aos mercados financiados pelos doadores internacionais.

A elaboração de Planos de Correção e Ação Corretiva (PACs) é a base a partir da qual as empresas podem atualizar/aperfeiçoar suas operações. Todas as empresas avaliadas foram apoiadas para desenvolver tais planos. A Nigéria é o único país onde há empresas que não foram avaliadas e não desenvolveram PACs como parte deste processo, uma vez que o tamanho da indústria nacional exigiu que uma abordagem por amostragem fosse adotada para este estágio inicial. Os meios específicos para resolver esta situação estão contidos no Roteiro do país.

O desenvolvimento e a implementação do PAC são fundamentais para a mitigação de riscos; embora a resolução dos problemas mais significativos que foram observados deva ser prioridade, o mais rápido 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 classificações de conformidade com as BPF, em qualquer momento, como base para determinar quais produtos devem ser reservados aos fabricantes de menor risco. Entretanto, a implementação de tal abordagem requer tanto avaliações altamente técnicas das categorias de produtos e produtos individuais, quanto considerações rigorosas das possíveis consequências de tais ações.

Principais elementos do Quadro

O presente Quadro consiste em ferramentas e orientações, bem como por um cronograma da análise de riscos por fases para a atualização das normas. Este Quadro inclui as seguintes ferramentas e orientação:

- 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);
- 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 o aperfeiçoamento/atualização das normas 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 através de negociações regionais desde cedo em uma fase de implementação.)
2. Uma abordagem baseada numa análise de riscos, onde as deficiências técnicas que representam as ameaças mais preocupantes à segurança sejam as primeiras a serem solucionadas.
3. Medidas para mitigar os riscos relativos à produção, 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.

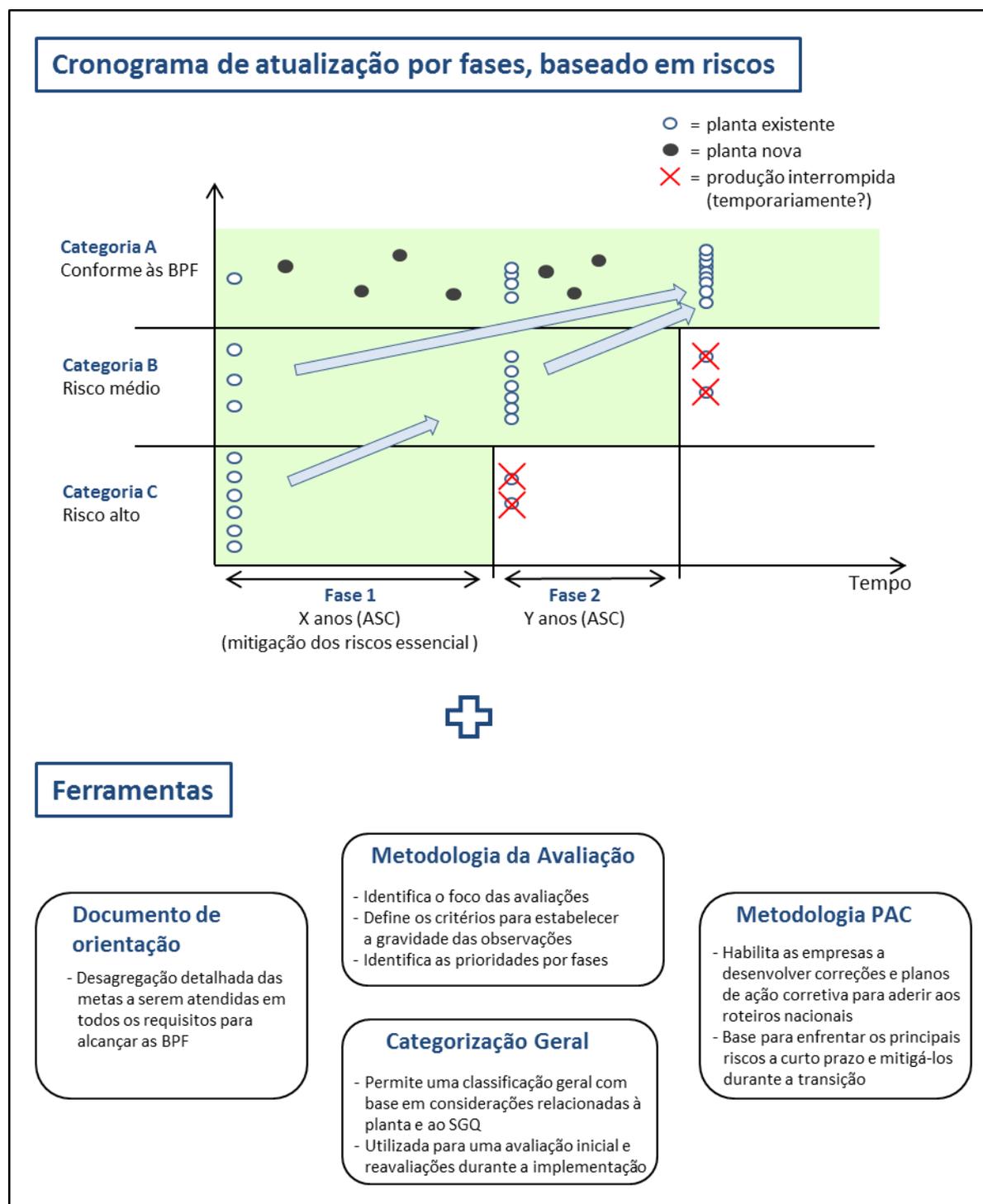
Principais benefícios da abordagem

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

- As indústrias de toda a região podem seguir uma abordagem unificada para se atualizarem/aperfeiçoarem e, em última instância, alcançar as BPF da OMS;
- Todas as novas empresas fabricantes cumprirão as normas internacionalmente reconhecidas, desde o início de suas operações, deste modo, evitando um processo de atualização/aperfeiçoamento dispendioso e moroso;
- As empresas mais avançadas podem alcançar as normas internacionalmente reconhecidas em um período relativamente curto, um requisito 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 em relação aos padrões internacionalmente reconhecidos.

Figura 1: Representação esquemática dos principais componentes do Quadro Regional de Roteiros de BPF



Validação do Quadro

Este Quadro Regional de Roteiros de BPF para os Estados membros da CEDEAO foi validado, em dezembro de 2018, durante a Terceira Oficina Regional, realizada em Abidjan, Costa do Marfim, e 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. A reunião foi liderada pelo Presidente da Associação de Fabricantes Farmacêuticos da África Ocidental.

2.2 Relação entre o Quadro Regional da CEDEAO de Roteiros e o Roteiro Nacional de Cabo Verde

O Roteiro de BPF para Cabo Verde é um documento técnico que define uma abordagem gradual por fases para atualizar os padrões atuais de produção para as normas internacionalmente reconhecidas. Este Roteiro também esboça considerações fundamentais, que precisam ser levadas em conta, para assegurar que quaisquer novas operações de produção farmacêutica estabelecidas no país estejam conformes as normas de BPF internacionalmente reconhecidas, antes que elas estejam licenciadas para a produção comercial. É de relevância para os principais intervenientes ao nível nacional, incluindo, em especial, a ERIS, o Ministério da Saúde e da Segurança Social, o Ministério da Economia e Emprego, outros Ministérios e outros intervenientes.

A metodologia utilizada para a avaliação (vide seção 3) é consistente com aquela utilizada em toda região da CEDEAO para desenvolver o Quadro Regional de Roteiros, e os resultados foram incluídos na concepção do próprio Quadro.

Este documento é consistente com o Quadro Regional e fornece insights qualitativos e técnicos, específicos do país, que podem informar o desenvolvimento da abordagem nacional para que esta atenda as metas estabelecidas ao nível regional.

Reconhece-se que, embora representantes de cada um dos Estado-membro da CEDEAO estivessem envolvidos no processo de desenvolvimento do Quadro Regional, a tomada de decisão em relação à implementação do processo de atualização, ao nível nacional, envolve os respectivos intervenientes do país em questão. Portanto, ainda que o Quadro e cada um dos Roteiros ao nível nacional sejam elaborados para ser complementares, novas empresas e questões relativas requerem contribuições e tomada de decisão conduzidas pelos principais intervenientes em seus respectivos países.

3 ABORDAGEM E METODOLOGIA

Esta seção descreve a abordagem utilizada para avaliar o único fabricante em Cabo Verde, bem como as outras avaliações realizadas na região. A presente abordagem leva em consideração os padrões de qualidade de BPF da OMS e utiliza duas ferramentas relacionadas, que foram projetadas especificamente para permitir a identificação das deficiências operacionais (incluindo as deficiências relacionadas à planta e ao SGQ) existentes em um produtor farmacêutico. Com isto, é possível analisar a variação entre as normas de BPF em vigor em um determinado fabricante quando comparadas aos requisitos de BPF da OMS, e estabelecer uma classificação geral de BPF para a empresa. Este é um componente fundamental em ambos, no próprio Roteiro e no programa de atualização/aperfeiçoamento de cada empresa, que é executado a fim de avançar em direção à conformidade com as BPF da OMS.

3.1 Abordagem

Normas de referência de BPF para as avaliações das empresas

As normas 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.

Fatores essenciais de qualidade

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 da avaliação foi definido. Através desta abordagem, foi possível assegurar que os mesmos padrões 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.

Classificação das observações: deficiências críticas, graves e outras

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 é crítica,

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

ou

que indica um desvio grave das Boas Práticas de Fabricação;

ou

que indica um desvio grave dos termos da 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

a 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 distanciamento das 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.)

3.2 Escopo

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

- Fabricantes de produtos farmacêuticos acabados (PFA) para uso humano que fabricam
 - Medicamentos contendo princípios ativos de baixo peso molecular; e
 - 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 de uso veterinário.
- Fabricantes farmacêuticos além dos fabricantes de produtos farmacêuticos acabados, tais como: distribuidores, importadores, atacadistas, fabricantes de matérias-primas, fabricantes de materiais de embalagens.

3.3 Ferramentas utilizadas para avaliar os fabricantes farmacêuticos

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

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

Esta ferramenta fornece uma medida do nível de conformidade da empresa com cada um dos fatores essenciais de qualidade. Utilizar a classificação simples das observações individuais, realizadas durante cada avaliação, não é apropriado devido a variedade das observações. Portanto, com base na classificação das observações individuais realizadas durante as avaliações de BPF, a conformidade com cada um dos fatores essenciais de qualidade foi determinada através da utilização de uma legenda de classificação. Isto permitiu que as observações relativas a um fator essencial de qualidade específico pudessem ser avaliadas como um todo, através da junção 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 somente algumas (≤ 5) deficiências “graves” foram observadas em áreas relacionadas a este fator essencial de qualidade específico.
- **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 cumpriu os requisitos para avaliar a performance dos fabricantes de PFA, em relação à conformidade com as BPF da OMS, para cada fator essencial de qualidade.

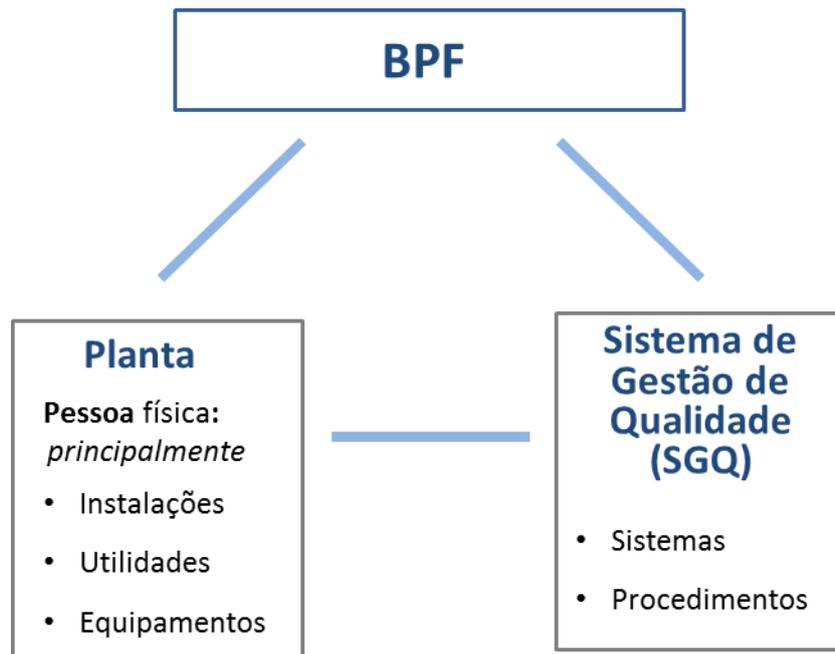
Além disso, a ferramenta de avaliação descrita permite a priorização e otimização (*streamlining*) das atividades do PAC ao nível do fabricante, através da identificação dos fatores essenciais de qualidade que possuem o maior impacto na conformidade com as BPF da OMS por parte dos fabricantes.

3.3.2 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 observância de uma vasta gama de requisitos. Dependendo dos recursos financeiros, técnicos e 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 da existência de uma variação significativa no nível de conformidade com as BPF por parte dos fabricantes, em toda 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 2.

Figura 2: 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 3 abaixo, foi utilizada para reunir estes dois níveis a fim de 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.

Para aumentar a transparência dos níveis estabelecidos para a conformidade da planta e SGQ com as BPF da OMS, critérios indicadores foram definidos. A orientação para os critérios de níveis é apresentada no Apêndice III.

Esta categorização de risco foi utilizada para estabelecer o nível de conformidade com as BPF, por parte de todos os fabricantes avaliados. Esta categorização também pode ser empregada para monitorar, ao longo do tempo, 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 permite a priorização e otimização (*streamlining*) das atividades do PAC. Portanto, a categorização dos fabricantes de PFA, de acordo com seus níveis de conformidade com as BPF da OMS, é uma ferramenta essencial deste Quadro.

Figura 3: Matriz 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 somente de forma esporádica; não há uma abordagem sistemática para as BPF	1 Abordagem sistemática conforme às BPF da OMS adotada e implementada
Planta	1 Planta está, em geral, conforme às BPF da OMS	C	B	A
	2 Planta apresenta deficiências significativas em relação às BPF da OMS, mas não prejudica a segurança da produção	C	B	B
	3 Planta inadequada à fabricação farmacêutica → segurança da produção prejudicada	C	C	C

A	Abordagem existente para a produção farmacêutica, no geral, em conformidade com os requisitos de BPF da OMS	→	Empresa de risco baixo
B	Abordagem existente para a produção farmacêutica não conforme às BPF da OMS, mas com risco reduzido à segurança da produção	→	Empresa de risco médio
C	Abordagem existente para a produção farmacêutica não conforme às BPF da OMS e risco alto à segurança da produção	→	Empresa de risco alto

4 RESULTADOS

Esta seção descreve os resultados e as principais conclusões retiradas das avaliações dos produtores farmacêuticos em todos os Estados membros da CEDEAO. A presente seção resume alguns resultados ao nível regional e também discute àqueles encontrados ao nível nacional.

4.1 Relevância dos resultados regionais – implicações aos níveis regional e nacional

É importante reconhecer o fato que, independente da existência ou não de uma *expertise* e unidades de produção, todos os Estados membros da região da CEDEAO se beneficiam da existência de uma produção regional mais forte, que opera em consonância com as normas internacionais de BPF. Além disso, durante a fase de transição, melhorias incrementais e medidas de mitigação ajudarão a minimizar os riscos de produtos nocivos entrarem no mercado. Desta forma, embora os resultados de toda a região possam não parecer particularmente relevantes, eles são importantes por uma série de motivos:

- Os resultados constituem uma parte fundamental do design do Roteiro Regional e, conseqüentemente, impactam nas iniciativas ao nível nacional.
- Cabo Verde pode expandir sua indústria de produção farmacêutica, e os resultados das avaliações de toda a região poderão ser de relevância direta, uma vez que o objetivo é assegurar que todos os novos operadores cumpram com normas de BPF da OMS e, neste contexto, é importante estar ciente dos problemas e deficiências mais frequentes que são encontrados na indústria atual.
- Uma vez que todos os Estados membros da CEDEAO potencialmente se beneficiam do fornecimento aumentado de medicamentos de qualidade garantida, fabricados dentro da região, a atual “situação da indústria” é relevante.

4.2 Resumo dos resultados e análise das avaliações regionais

No total (incluindo as avaliações realizadas em Gana), 67 fabricantes de produtos farmacêuticos acabados foram visitados em conjunto por inspetores locais e especialistas da ONUDI, dos quais 64 foram integralmente avaliados em relação aos seus níveis de conformidade com as normas de BPF internacionalmente reconhecidas. Os outros três fabricantes (um em Gana, um na Nigéria e um no Togo) não puderam ser submetidos a uma avaliação completa, porque não estavam operacionais no período das visitas às plantas e, portanto, tiveram que ser excluídos de análises mais aprofundadas.

A tabela 1 apresenta uma discriminação dos fabricantes avaliados por país. Em cada um dos países listados - exceto Gana e Nigéria, todos os fabricantes de produtos farmacêuticos, que estavam operacionais no período, foram incluídos nas avaliações. Em contrapartida, 11 dos 37 fabricantes ganenses não foram visitados durante a implementação antecipada do Roteiro Nacional de BPF, de acordo com as instruções da Autoridade de Alimentos e Drogas (FDA); enquanto na Nigéria, as avaliações foram limitadas a uma amostra de 25 plantas de produção, retirada de um total de mais de 180 fabricantes de produtos farmacêuticos existentes no país, de forma a assegurar uma abordagem eficiente para o desenvolvimento do Quadro e do Roteiro. A seleção das empresas foi realizada em consulta com a Agência Nacional para a Alimentação e Administração de Medicamentos

(NAFDAC) para assegurar a representação de diferentes níveis de conformidade com as BPF, várias zonas geopolíticas, a produção de várias formas farmacêuticas (incluindo produtos estéreis) e a produção de medicamentos considerados essenciais para o mercado nigeriano.

Tabela 1: Discriminação por país dos fabricantes avaliados.

País	Número de fabricantes
Benim	1
Cabo Verde	1
Costa do Marfim	4
Guiné	1
Gana	26*
Mali	2
Nigéria	25**
Senegal	2
Togo	2
* Previamente avaliados durante a implementação antecipada do Roteiro de BPF para Gana, desenvolvido como parte de um projeto precedente executado pela ONUDI	
** Determinação da amostra	

Os resultados mostram que, atualmente, a maioria das empresas está classificada como C, uma minoria significativa categorizada como B e uma pequena parcela como A. Em mais de 50% dos casos, as classificações gerais apuradas para a planta e o SGQ diferenciaram dos modelos de distribuição de valores para os dois critérios, demonstrando uma divergência² estatisticamente significativa. Embora a diferença para qualquer dupla classificação não exceda o valor absoluto de 1, sua mediana alcança uma significância estatística³, com as classificações gerais para planta ultrapassando aquelas para o SGQ. Conseqüentemente, quando as avaliações para a planta e o SGQ não são equivalentes, a classificação geral da empresa é, com maior frequência, determinada adversamente pelos principais desafios técnicos relacionados à planta, do que por seus homólogos associados ao SGQ. Esta observação é corroborada pelo resultado de que a correlação⁴ estatisticamente significativa da posição – que previsivelmente existe entre as classificações relativas à planta e ao SGQ, de um lado, e a classificação resultante para a empresa, de outro – apresenta uma magnitude muito maior em relação à classificação da planta⁵ do que à do SGQ⁶.

Embora as deficiências referentes à conformidade com as BPF, observadas nas empresas e países, variem tanto em nível como em relação ao fator essencial de qualidade considerado, diversas

² Teste de homogeneidade marginal para as amostras relacionadas ($p < 0,01$).

³ Teste de sinal de amostras relacionadas e teste de classificação dos sinais de Wilcoxon ($p < 0,01$).

⁴ $p < 0,01$

⁵ Coeficientes

- Tau_b de Kendall: 0,917
- Rho de Spearman: 0,935

⁶ Coeficientes

- Tau_b de Kendall: 0,496
- Rho de Spearman: 0,502

semelhanças regionais foram identificadas no que concerne aos principais desafios técnicos a serem resolvidos. Estas semelhanças estão listadas na tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Semelhanças nos principais desafios técnicos observados na região.

Observações relacionadas à/ao:	
Planta	SGQ
<ul style="list-style-type: none"> • Instalações (ex. ausência de zoneamento higiênico, ausência de separação entre os beta-lactâmicos e outras linhas de produção) • Utilidades com impacto direto na qualidade do produto, i.e., inadequações relevantes em relação aos <ul style="list-style-type: none"> - Sistemas de Água - Sistemas de tratamento de ar - Sistemas de ar comprimido 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualificação e validação (ex. nenhuma qualificação dos equipamentos, nenhuma validação da limpeza, [re-]validação insuficiente dos equipamentos críticos) • Práticas de produção (ex. nenhum controle do ambiente, nenhum tempo de retenção definido e/ou validado para as diferentes etapas da produção, ausência de diário de máquina, tratamento incorreto de tambores vazios, verificação das balanças insuficiente, procedimentos de pesagem inadequados, tratamento incorreto de punções e matrizes) • Práticas de controle de qualidade (ex. ausência de estudos de estabilidade ou condições de estabilidade inadequadas, ausência de métodos de verificação ou validação, amostras de retenção insuficientes, ausência de determinações de biocarga)

4.3 Resultados e análise da avaliação de Cabo Verde

Uma vez que existe somente uma empresa em Cabo Verde e as conclusões específicas de sua avaliação permanecem confidenciais e estão disponíveis somente para a própria empresa e a autoridade nacional reguladora de medicamentos, a ERIS, não é apropriado fornecer informações substanciais em relação aos resultados e a avaliação. Entretanto, pode-se afirmar que a Inpharma é considerada uma empresa de porte médio, que pode suprir somente uma parte das necessidades locais, uma vez que a empresa é limitada na gama de áreas terapêuticas que ela produz, embala e fornece.

Em comum com os resultados característicos da região, as observações foram feitas em relação à ambos os aspectos das BPF, relativos à planta e ao SGQ, apesar de, em geral, os sistemas de gestão de qualidade estarem em um padrão mais elevado do que a média da região. Algumas das áreas onde as melhorias são possíveis incluem: tratamento de ar e conceito de zoneamento de ar, segregação de produtos beta-lactâmicos, qualificação e validação.

5 O ROTEIRO DE BPF PARA CABO VERDE

Esta seção detalha o próprio Roteiro. É importante notar que o documento inclui abordagens para os fabricantes de produtos farmacêuticos existentes (que podem precisar de uma atualização para atender às BPF da OMS) e novos operadores. O presente Roteiro define uma abordagem gradual necessária para atualizar/aperfeiçoar um fabricante existente, iniciando a partir de sua posição atual de BPF e avançando em direção às BPF da OMS. Novos operadores devem atender às BPF da OMS desde o início de suas operações comerciais e, para estes casos, o Roteiro esboça as fases do projeto que, geralmente, são empreendidas para assegurar que uma nova unidade de produção seja projetada, construída e equipada em consonância com as boas práticas, a fim de satisfazer os requisitos de BPF da OMS.

5.1 Objetivos

Considerando que um percurso em direção à conformidade com as BPF da OMS, adaptado para a situação específica de Cabo Verde, teve que ser desenvolvido, os objetivos do trabalho realizado foram:

- A realização de uma avaliação de linha de base das práticas de fabricação existentes no fabricante farmacêutico de Cabo Verde, com base em uma avaliação da empresa, para avaliar o nível de conformidade com as BPF da OMS, e também identificar os principais desafios técnicos enfrentados pelo fabricante.
- O desenvolvimento de um Roteiro de BPF refletindo os resultados da avaliação de linha de base. A fim de desenvolver uma abordagem científica sólida e realizável em direção à implementação das BPF da OMS, o Roteiro de BPF para Cabo Verde precisava delinear uma abordagem por fases, baseada na análise de risco, em direção à conformidade com as BPF da OMS.

5.2 Utilização do Roteiro

O presente documento fornece uma orientação em relação ao desenvolvimento e aos requisitos de implementação para a planta e os sistemas de gestão de qualidade que estão em linha 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.

Este Roteiro pode ser utilizado por ambos, fabricantes de PFA e autoridades reguladoras nacionais, em suas trajetórias em direção às BPF da OMS, do seguinte modo:

- Os **fabricantes de PFA existentes** podem utilizar esta ferramenta de orientação, em conjunto com outras ferramentas disponibilizadas para a verificação e análise dos resultados da avaliação na seção 4 deste documento, para 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.
- 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 verificar

que os aspectos relacionados à planta e ao SGQ estão em consonância com as exigências de BPF da OMS, antes de solicitarem suas licenças junto às autoridades reguladoras.

- A **autoridade reguladora nacional**, a ERIS, pode utilizar esta ferramenta de orientação para revisar os critérios de licenciamento para as novas unidades de produção e também para as unidades de produção existentes, a fim de atualizar/aperfeiçoar este grupo gradualmente até que elas estejam em conformidade com os requisitos de BPF da OMS.

5.3 Aplicação do Roteiro para os fabricantes existentes

Para os fabricantes existentes, este Roteiro serve como uma ferramenta para fornecer orientação sobre as especificidades técnicas para cada um dos 17 fatores essenciais de qualidade, com base nos requisitos de BPF da OMS, e estabelece uma estratégia para solucionar, sistematicamente, as deficiências típicas observadas durante as avaliações das empresas. Para cada fator essencial de qualidade, ações e marcos de referência estão definidos, distinguindo aqueles aspectos de BPF relativos à planta e ao SGQ.

As especificidades técnicas desta ferramenta de orientação estão descritas no Anexo deste documento.

A fim de assegurar que o percurso para a transição das práticas atuais de fabricação para a conformidade com as BPF da OMS é realizável e cientificamente sólido, uma abordagem por fases, baseada numa análise de risco, para o desenvolvimento das práticas locais de fabricação em direção à conformidade com as BPF da OMS foi utilizada, levando em consideração os resultados das avaliações 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 define três categorias de risco, duas fases são necessárias para um aprimoramento 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”.

5.3.1 Foco da Fase I

Para qualquer fabricante identificado como “C”, o aprimoramento para a categoria “B” requer um foco inicial na mitigação dos riscos imediatos causados por não conformidades graves com as BPF da OMS, a fim de reduzir os riscos de que medicamentos inseguros entrem no mercado. A mitigação de

riscos tem que ser realizada ao nível do fabricante, de acordo com as orientações fornecidas pelo Roteiro nacional de BPF e, portanto, em consonância com o Quadro Regional. Uma vez mitigados os riscos imediatos, é fundamental focar no aprimoramento dos desafios técnicos que geram o maior impacto na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos fabricados. Logo, este deve ser o foco da Fase I.

As avaliações de base realizadas como parte deste projeto e aquelas realizadas para o desenvolvimento e implementação do Roteiro de BPF para Gana ressaltaram que um motivo típico para os baixos níveis de conformidade geral com as BPF eram as deficiências de BPF 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 em um estágio inicial do 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 das BPF da OMS.

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

5.3.2 Foco da Fase II

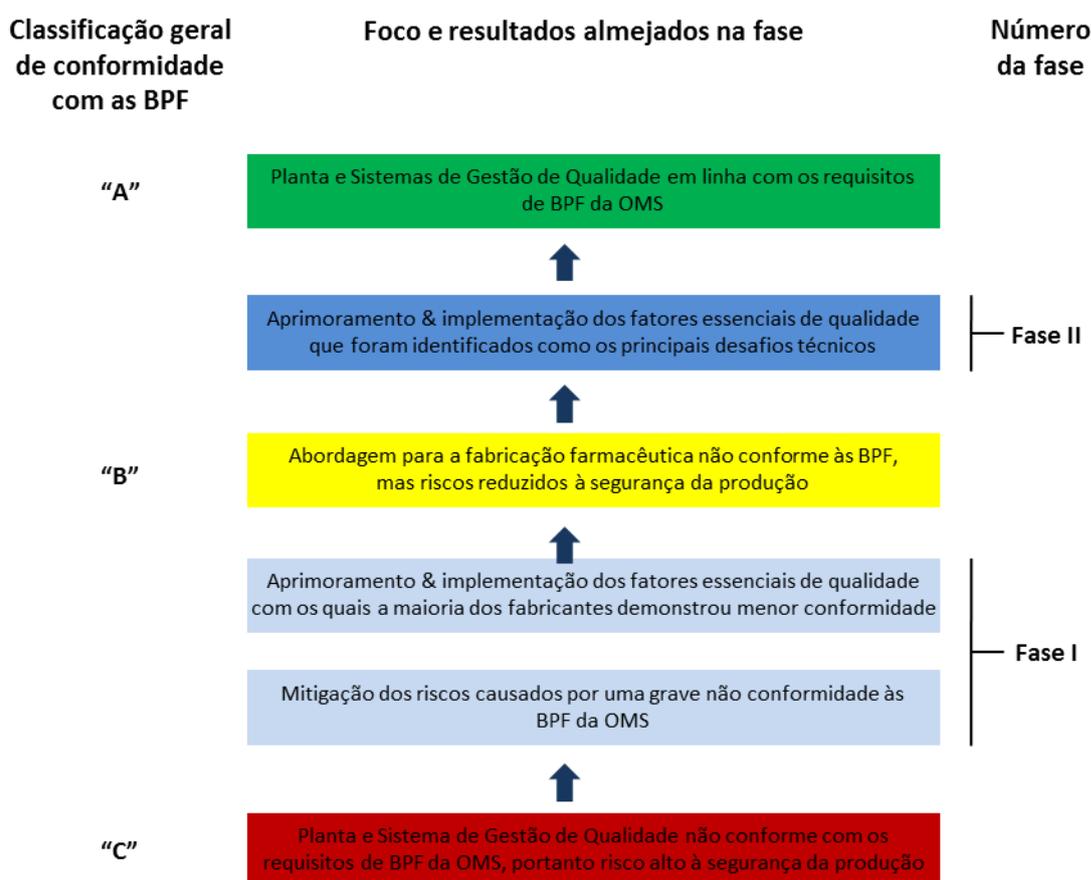
Durante a Fase II, que envolve a transição da categoria “B” para categoria “A”, o foco será o alcance da conformidade geral com as BPF da OMS, através da resolução daqueles aspectos das BPF que não foram abrangidos durante a Fase I. Isto significa que a Fase II do Quadro de Roteiros de BPF focará principalmente naqueles fatores essenciais de qualidade que não foram identificados como desafios técnicos centrais e, portanto, não foram tratados durante a Fase I. Após a finalização da Fase II, tanto as medidas estruturais (“planta”) quanto as organizacionais (“SGQ”) atenderão as exigências, ou seja, os fabricantes de PFA estarão operando em linha com as BPF da OMS.

Esta abordagem gradual da análise de riscos, em direção à conformidade total com as BPF da OMS, é graficamente representada na figura 4. 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 ao fabricante farmacêuticos em Cabo Verde. Logo, este Quadro inclui a mitigação de riscos e uma abordagem gradual, que formam os pilares centrais do Quadro e são adaptados ao contexto específico de Cabo Verde.

Este percurso gradual por fases em direção à conformidade com as BPF da OMS permite uma abordagem flexível, que leva em consideração 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 assegurar conformidade com as BPF da OMS. Neste contexto, é necessário salientar que os fabricantes de PFA, que entram neste percurso 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 4: Percurso por fases, baseado na análise de riscos, em direção à conformidade total com as BPF da OMS



A avaliação do fabricante farmacêutico em atividade no país identificou seu nível de conformidade com as BPF. Embora esta informação esteja inicialmente restrita ao fabricante e a ERIS, os detalhes informam em que ponto do processo estabelecido pelo Roteiro de BPF a empresa iniciará.

5.4 Pontos de entrada do fabricante

5.4.1 Ponto de entrada para fabricantes na categoria C

Um fabricante de PFA classificado, inicialmente, na categoria C inicia o processo na Fase I.

5.4.2 Ponto de entrada para fabricantes na categoria B

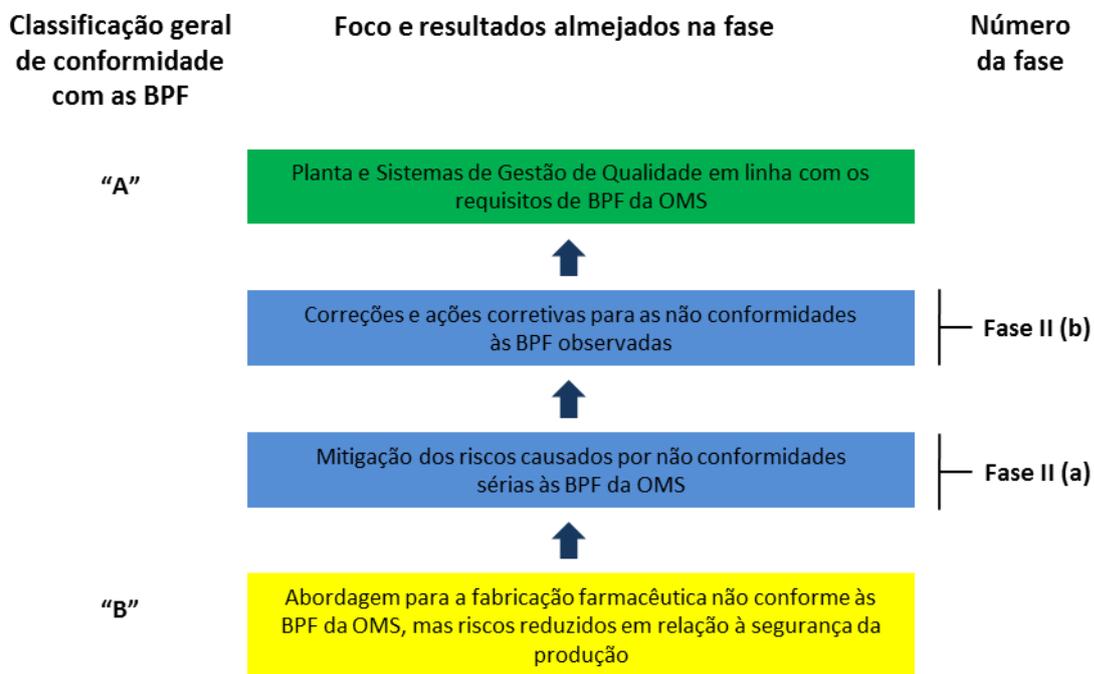
Um fabricante de PFA que tenha sido, inicialmente, classificado na categoria “B”, não está operando em conformidade com as BPF da OMS mas, apesar das não conformidades observadas, a abordagem da fabricação não conduz a um risco alto em relação à segurança da produção. Como o fabricante de

PFA já opera na categoria “B”, a Fase I não é necessária. O fabricante terá que concluir a Fase II para alcançar a conformidade com as BPF da OMS.

Em tal cenário, a Fase II deve ser subdividida em: uma Fase II inicial (a) que focará na mitigação de quaisquer riscos relacionados à produção, e a Fase II (b) que focará nas correções e ações corretivas para as não conformidades observadas, assegurando a observância das BPF da OMS e, conseqüentemente, o aprimoramento em direção à categoria “A” é alcançado.

O percurso por fases, baseado na análise de riscos, visando a conformidade com as BPF da OMS, por parte dos fabricantes de PFA inicialmente avaliados na categoria “B”, está graficamente representado na figura 5.

Figura 5: 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”



5.4.3 Ponto de entrada para fabricantes na categoria A

Um fabricante de PFA que foi inicialmente classificado na categoria “A” está 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 esta unidade de produção. Todavia, será solicitada a este fabricante de PFA a preparação de correções e ações corretivas, na medida necessária, para corrigir as deficiências observadas durante a avaliação da empresa.

5.5 Cronograma para a implementação

Os Roteiros de BPF para a indústria farmacêutica requerem um cronograma plurianual para a implementação, quando os fabricantes existentes precisam de uma atualização/um aperfeiçoamento para satisfazer as BPF da OMS. No momento, um cronograma ainda não foi acordado, mas este será analisado nas previstas fases subseqüentes do projeto regional de atualização/aperfeiçoamento, em particular na fase de concepção. A decisão envolverá e será tomada pelos Estados membros da

CEDEAO e implicará em um processo consultivo aos níveis regional e nacional. A experiência da ONUDI e o desenvolvimento dos Roteiros ao nível nacional indicam a probabilidade de um cronograma de 5 a 7 anos para a região, embora “prazos” regionais mais extensos possam ser estabelecidos para conceder mais tempo, devido a variedade de contextos. Cabo Verde pode decidir adotar cronogramas acelerados com base na condição atual de sua indústria ou aderir ao cronograma regional aprovado.

Também é importante considerar, dentro do cronograma geral, os períodos requeridos para implementação de cada estágio do processo de duas fases. Uma estruturação que abarca mais tempo para a fase I - devido a necessidade de modificação das plantas existentes ou de construção de novas plantas de produção durante esta fase, provavelmente será necessária.

Para uma empresa individual, o calendário de implementação do Roteiro é altamente dependente do nível atual de conformidade do fabricante com as BPF, bem como de suas capacidades financeiras, técnicas e dos recursos humanos disponíveis. Também é importante ressaltar que um fabricante já classificado no nível B de conformidade com as BPF necessitará de menos tempo para completar seus requisitos de aperfeiçoamento, uma vez que este fabricante só precisará cumprir as etapas de atualização/ aperfeiçoamento da fase II, enquanto um fabricante no nível C – o qual tem que implementar as fases I e II, provavelmente precisará de um período mais longo para alcançar os níveis de conformidade com as BPF da OMS.

5.6 Aplicação do Roteiro para os novos fabricantes

Esta subseção descreve uma abordagem estratégica para a construção de uma planta de produção farmacêutica em conformidade com as BPF. A presente seção é embasada no “*Good Practice Guide: Project Management for the Pharmaceutical Industry*” (2011) [em português: “Guia de Boas Práticas: Gerenciamento de Projetos para a Indústria Farmacêutica”], elaborado pela Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica (ISPE).

O processo de concepção e construção de um projeto *green field* (ainda sem estrutura física) para uma fábrica para a produção de produtos farmacêuticos acabados conforme as BPF pode ser desagregado em três fases principais, as quais podem ser subdivididas em outras seis etapas, da seguinte forma:

PRIMEIRA FASE: Iniciação do Projeto

- **ESTÁGIO 1:** Viabilidade
- **ESTÁGIO 2:** Desenvolvimento conceitual

SEGUNDA FASE: Planejamento

- **ESTÁGIO 3:** Planejamento da entrega do projeto

TERCEIRA FASE: Entrega do projeto

- **ESTÁGIO 4:** Design/Concepção
- **ESTÁGIO 5:** Implementação
- **ESTÁGIO 6:** Finalização

Na prática, geralmente há uma sobreposição de fases e estágios, especialmente nos estágios 3, 4 e 5.

5.6.1 Fase I: Iniciação do Projeto

A fase de iniciação do projeto pode ser desagregada em dois estágios:

Estágio 1: Determinação da viabilidade do projeto

Estágio 2: Desenvolvimento conceitual

Estágio 1: Avaliação da viabilidade do projeto

Durante o estágio de viabilidade do projeto, a exequibilidade do projeto é avaliada. Portanto, após a identificação do projeto, estudos de viabilidade são realizados. Os fatores avaliados durante estes estudos geralmente incluem aspectos tais como:

- Aspectos gerenciais:
 - Alinhamento com a estratégia geral da empresa
 - Avaliação da capacidade atual de entrega do projeto por parte da empresa → identificação dos recursos adicionais a serem adquiridos
 - Duração estimada do projeto
- Análise de mercado:
 - Países-alvo (para os quais os produtos são fabricados)
 - Necessidades do mercado
 - Esquema de fixação de preços
 - Tamanho do mercado
- Aspectos técnicos:
 - Disponibilidade/adequação do terreno/área para a fabricação
 - Disponibilidade da infraestrutura
 - Disponibilidade das/exigências para as utilidades
 - Disponibilidade das/exigências para a gestão de resíduos
 - Categorias de produtos visadas (ex. se tóxico, sensibilizante, mutagênico, beta-lactâmico sensível a luz, temperatura e/ou umidade, estéril/não estéril, formas farmacêuticas) e requisitos técnicos resultantes
 - Capacidade de produção almejada (ex. volume anual de comprimidos, frascos, cartuchos/caixas de medicamentos etc.) e o ambiente de produção para as categorias de produto almejadas
 - Operações planejadas para serem realizadas na planta, incluindo a consideração para a utilização de tecnologias não convencionais, ex. extrusão por fusão
 - Atividades de desenvolvimento de produto a serem realizadas na planta (planta de produção “pura” versus P&D/escalonamento + produção)
 - Identificação dos recursos necessários (incluindo materiais, equipamentos, recursos humanos) e suas disponibilidades
- Aspectos regulatórios e legais:
 - Licenças exigidas e cronograma de licenciamento
 - Exigências regulatórias/de licenciamento para que os países-alvo sejam abastecidos
 - Identificação dos órgãos reguladores/legais a serem contatados
- Aspectos financeiros:
 - Investimentos necessários vs. Recursos financeiros disponíveis

- Recursos financeiros disponíveis
- Estimativa dos custos operacionais
- Prazo para retorno financeiro/do investimento
- Disponibilidade de incentivos, tais como: isenções fiscais ou proteção de mercado

Levando em consideração os resultados dos estudos de viabilidade, primeiramente, uma decisão deve ser tomada, com base nas informações fornecidas, se o projeto é considerado viável e, segundo, se a empresa está disposta a alocar os recursos necessários. Caso o projeto seja considerado viável e a empresa esteja disposta a alocar os recursos necessários, o projeto entra na próxima fase. Caso contrário, o projeto precisaria ser modificado ou mesmo adiado ou cancelado.

Os principais aspectos do projeto estão resumidos na “Carta do Projeto” que abrange fatores como: escopo, limites das possibilidades financeiras, critérios de sucesso, principais riscos, restrições, benefícios comerciais, principais membros da equipe do projeto, e marcos de referência, em conjunto com as interdependências em relação a outros projetos, quando aplicável. Esta “Carta do Projeto” geralmente é acompanhada por um calendário preliminar do projeto.

Estágio 2: Desenvolvimento Conceitual

Caso o projeto tenha sido considerado viável, o desenvolvimento conceitual do projeto é executado como o próximo estágio. O propósito deste estágio é identificar as opções mais apropriadas para a implementação do projeto, antes de uma maior progressão do projeto para o estágio de planejamento. A partir deste estágio, geralmente, o projeto é conduzido pelo gerente do projeto. As opções a serem avaliadas durante este estágio, incluem:

- Abordagens da terceirização vs. Operações internas
- Locais para a fabricação
- Alternativas técnicas/de construção, ex. unidades térreas vs. unidades de múltiplos andares
- Conceitos de automação
- Fluxos mais econômicos de pessoal e materiais/produtos, amostras, resíduos
- Estratégias para a separação entre as áreas de BPF e as áreas não classificadas
- Separação entre as atividades de manutenção e as áreas de BPF
- (Modificação de uma planta existente vs. construção de uma nova planta → não aplicável, caso não exista uma planta de produção anterior)
- Alternativas de design
- Requisitos para os materiais de construção
- Simplificação de processos
- Estratégias de substituição de equipamentos, no caso de falhas dos equipamentos
- Estratégias de provisionamento/*procurement*

Os resultados destas avaliações estão resumidos numa estratégia de entrega do projeto, que inclui uma introdução, caso de negócios (*business case*), informação geral do projeto, organograma, funções, responsabilidades, governança do projeto, questões críticas, estratégias de

aprovisionamento e contratação, bem como comissionamento, aspectos da qualificação e estratégia de entrega (*handover*). Os documentos preliminares de engenharia podem incluir: planejamento/mapas da planta, layouts conceituais, e descrições do processo em alto nível. Além disso, as Especificações de Requisitos do Usuário (ERU) para o projeto são desenvolvidas e aprovadas como parte deste estágio e focam em aspectos relevantes às BPF. A ERU deve ser uma descrição por escrito do que deve ser feito (ou deve acontecer), mas não de como isto deve ser feito. Geralmente, a ERU aborda:

- O escopo do projeto, incluindo: categorias, processos e capacidades do produto
- Requisitos a serem atendidos (BPF e normas legais, padrões, negócios)
- Requisitos da planta (localização, restrições etc.)
- Requisitos de construção
- Requisitos de documentação
- Comissionamento e requisitos de qualificação

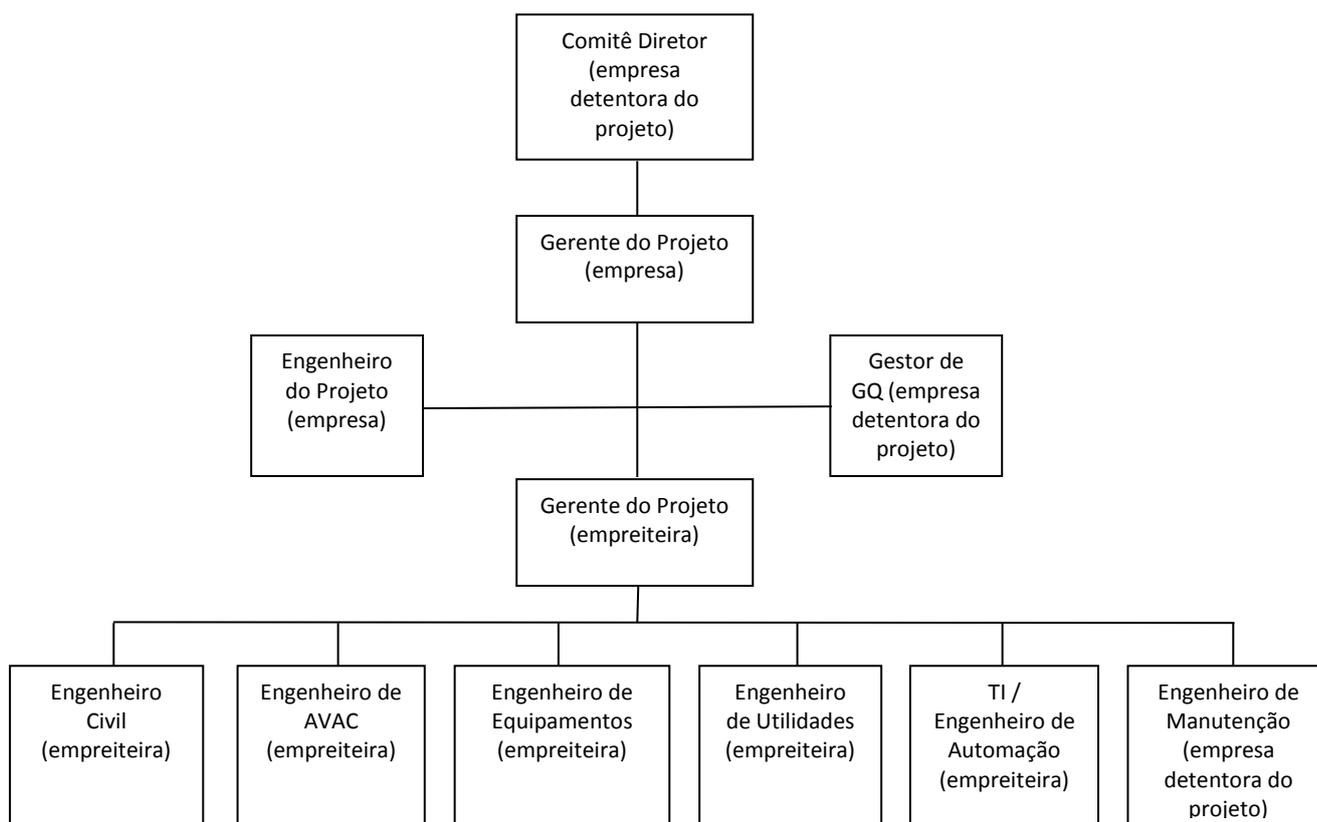
A ERU é o primeiro estágio das atividades relacionadas à qualificação. Os aspectos centrais para a qualificação devem ser definidos neste estágio, sob a forma de uma estratégia de validação/plano mestre de validação (PMV) conceitual. Neste estágio um PMV detalhado não é requerido, mas os aspectos são definidos em relação à/aos:

- Filosofia geral da qualificação
- Ciclos de vida dos equipamentos, utilidades, sistemas de automação e construção apresentando os pré-requisitos e interfaces, incluindo os vários estágios dos requisitos de qualificação, documentação e testes
- Requisitos e abordagem para sistemas automatizados conformes utilizando, por exemplo, a abordagem GAMP (*Good Automated Manufacturing Practices*, em tradução livre: Boas Práticas de Fabricação Automatizada)

A fim de assegurar uma documentação adequada de todos os aspectos relevantes às BPF e uma revisão em conformidade com as BPF de toda esta documentação, geralmente um gestor de garantia da qualidade faz parte da equipe do projeto.

O organograma conceitual para a equipe do projeto poderia se assemelhar com o seguinte:

Figura. 6: Organograma conceitual para a equipe do projeto



O organograma pode ser modificado ao longo das fases seguintes através da inclusão de especialistas em determinados assuntos, conforme necessário.

A principal função do gestor de garantia da qualidade (GQ) é assegurar que o design, documentação, aprovisionamento e implementação do projeto, bem como dos aspectos do projeto relacionados ao SGQ, estão de acordo com os requisitos de BPF.

No fim deste estágio, uma decisão será tomada pelos intervenientes quanto à aceitação ou não da opção identificada e se esta atende os requisitos de negócios e das BPF. A decisão sobre continuar para o próximo estágio do projeto ou cancelá-lo deve ser claramente documentada em uma carta do projeto atualizada e assinada.

Geralmente, após a conclusão do design conceitual um “congelamento do design” é utilizado para comunicar claramente os conceitos que devem ser incorporados em subseqüentes atividades de design detalhadas. Este processo também estimula processos de controle de mudanças.

5.6.2 Fase II: Planejamento

Estágio 3: Planejamento da Entrega do Projeto

Após o caso de negócios (*business case*) ter sido desenvolvido e aprovado no estágio 2, o foco da fase de “Planejamento da Entrega do Projeto”, após a definição do escopo do projeto, é a identificação das oportunidades e obstáculos que podem surgir durante a realização do projeto. Um planejamento detalhado deve ser realizado para permitir a implementação dos conceitos definidos na fase 2.

À medida que o projeto evolui, a composição da equipe do projeto será redefinida, por exemplo através da inclusão de especialistas em determinados assuntos, conforme necessário, e a partir da definição de planos de comunicação.

Nesta fase, um resultado fundamental e relevante às BPF é o desenvolvimento de um plano mestre de validação (PMV). O PMV é um documento de grande importância que estabelece um plano geral de validação para todo o projeto e resume a filosofia e abordagem gerais do fabricante. O PMV será utilizado para estabelecer uma performance/execução adequada. O plano deve ser claro e conciso, e geralmente contém os seguintes elementos:

- Uma política de validação
- Estrutura organizacional das atividades de qualificação/validação
- Recursos necessários para a qualificação/validação
- Princípios e abordagens da gestão de riscos
- Treinamento
- Requisitos de documentação para as atividades de qualificação e validação (ex. procedimentos, certificados, protocolos e relatórios)
- Qualificação das instalações, utilidades e equipamentos
- Atividades relacionadas à validação
- Estabelecimento de critérios de aceitação
- Gestão do ciclo de vida, incluindo política de reforma
- Requalificação e revalidação
- Relação com outros elementos da gestão de qualidade
- Matriz de validação
- Referências

O PMV neste estágio não aborda todos os aspectos acima, mas focará principalmente nos aspectos relativos ao comissionamento e a qualificação requeridos pelo projeto.

Outra atividade central desta fase inclui o desenvolvimento do documento Base do Projeto (BOD) pautado na opção de design aprovada no Estágio 2. O BOD descreve o ambiente de operação do projeto e os parâmetros de desempenho do projeto almejados. O BOD transforma os requisitos do projeto (o “o que”) em um plano (o “como”) detalhado, técnico, praticável que cumprirá os requisitos do projeto. O documento registra os processos reflexivos por trás das decisões de design tomadas para atender os requisitos do projeto. A equipe de design utiliza o documento BOD para mostrar como sua abordagem permitirá que o projeto concluído satisfaça os requisitos definidos pela empresa. Este documento é desenvolvido antes da emissão das especificações da licitação/termos de referência e, geralmente, é utilizado para elaborá-las. O BOD também é chamado “*front end design*” e inclui descrições e esquemas de design abrangendo edificação, utilidades, equipamentos, conceitos de zona, fluxos e outras especificações fundamentais.

Com base no BOD, as ERU para a edificação são desenvolvidas e/ou refinadas, e as ERU para os sistemas fundamentais e os equipamentos essenciais são desenvolvidas. As ERU geralmente incluem os requisitos para as seguintes áreas e elementos: Operacional; Funcional; Dados; Técnica; Interface; Proteção e Segurança; Manutenção; Requisitos Regulatórios; Ciclo de Vida; Comissionamento e Qualificação; Testes de Aceitação em Fábrica/Campo; Documentação; Organizacional.

Um cronograma do projeto é desenvolvido como parte desta fase.

No fim desta fase, uma revisão é executada para assegurar que os planos sólidos estão definidos. Concomitante a aprovação para proceder a próxima fase, o financiamento integral do projeto é geralmente obtido.

Na conclusão do Estágio 3, é provável que os fornecedores para o suprimento das utilidades, equipamentos e/ou serviços precisarão estar engajados para proceder ao estágio de design/concepção detalhado.

5.6.3 Fase III: Entrega do Projeto

A fase de entrega do projeto pode ser desagregada em três estágios:

Estágio 4: Design/Concepção

Estágio 5: Implementação

Estágio 6: Finalização

Estágio 4: Design/Concepção

O principal propósito do estágio de design é o desenvolvimento dos documentos de engenharia ao nível de conclusão que permitirá a aprovisionamento de utilidades, equipamentos e materiais de construção. Com base no BOD e nas ERU desenvolvidos no estágio 3, documentos de engenharia detalhados são preparados.

Durante o estágio de design, várias revisões de design/concepção são conduzidas a fim de verificar, ao longo do processo de design que os designs cumprem os requisitos definidos. A qualificação do design é realizada para os aspectos relevantes às BPF. A qualificação do design tem que ser finalizada antes da construção dos aspectos relevantes as BPF da unidade de produção. Durante a qualificação do design, uma revisão documentada e formal dos documentos e das especificações técnicas do design é desempenhada, a fim de assegurar a integralidade e a conformidade do design com os requisitos do processo, da fabricação, das BPF e regulatórios. A adequação do design é avaliada em relação às ERU.

O projeto é geralmente “congelado” no fim deste estágio para assegurar a implementação dos aspectos do design acordados e qualificados. Quaisquer mudanças precisarão ser avaliadas através de um sólido controle de mudanças.

Estágio 5: Implementação

O estágio de implementação consiste em três etapas principais:

- aprovisionamento
- construção
- testes

Os limites entre estas três etapas são geralmente flexíveis.

A maioria das atividades de aprovisionamento se inicia e/ou continua durante a implementação do projeto. Uma etapa inicial envolve a definição de uma estratégia de aprovisionamento. Neste estágio, as ERU para os itens relevantes às BPF a serem aprovisionados devem ser finalizadas. As ERU devem incluir os requisitos claramente definidos para os testes de aceitação em fábrica (TAF), testes de aceitação em campo (TAC), comissionamento, requisitos de qualificação e documentação. TAF são testes realizados na oficina do fornecedor, enquanto TAC são testes realizados na planta do usuário. TAF são geralmente requeridos para os equipamentos complexos. A próxima etapa é a listagem dos fornecedores elegíveis (*“short listing”*) e pré-qualificação dos fornecedores. Durante este processo de pré-qualificação, uma *“Solicitação de Informação (SDI)”* é enviado aos fornecedores a fim de avaliar suas competências, capacidades/funções, experiência com aspectos relacionados ao projeto, estimativas de custo, viabilidade financeira do fornecedor e o entendimento de BPF do fornecedor para os serviços solicitados. Da listagem de fornecedores elegíveis, geralmente em número de dois ou três, um fornecedor é selecionado com base em suas capacidades para implementar os requisitos técnicos. Para este processo de seleção, uma *“Solicitação de Proposta (SDP)”* é enviada aos fornecedores pré-qualificados. A SDP geralmente contém considerações orçamentais e um acordo de confidencialidade, além de requisitos técnicos tais como: ERU, especificações e desenhos. Com base nas propostas dos fornecedores, o fornecedor que demonstrou um melhor cumprimento dos requisitos definidos no SDP é selecionado e contratado.

Os aspectos relativos à qualificação do design precisam ser finalizados antes da construção da respectiva(o) fábrica/utilidade/equipamento/item ou, para os equipamentos prontos para o uso (*off-the-shelf*), antes da aquisição dos equipamentos.

No fim da etapa de aprovisionamento, uma verificação deve ser feita para garantir que todos os itens e/ou equipamentos necessários foram realmente aprovisionados.

Durante a fase de construção da unidade de produção, é necessário garantir que a construção cumpre com os requisitos previamente definidos. Portanto, é importante começar pelos aspectos relativos aos testes e documentação - tais como atividades de comissionamento, no estágio inicial do processo de construção para assegurar a qualidade da construção - i.e., observância da construção com os requisitos predefinidos. Na prática, será, por exemplo, um pouco difícil verificar a observância das tubulações com as especificações definidas após a finalização de suas instalações, que podem incluir até um isolamento. O *“comissionamento”*, no contexto do design e desenvolvimento da nova unidade de produção, geralmente envolve uma abordagem de engenharia bem planejada, documentada e gerenciada para a inicialização (*start-up*) e manutenção (*turnover*) da unidade de produção, dos sistemas e equipamentos até o consumidor final. Este processo resultaria em um ambiente seguro e funcional que atende aos requisitos de design e as expectativas dos intervenientes. O comissionamento é uma checagem compreensiva de que os aspectos do design foram correspondidos, para verificar a funcionalidade das instalações e operações. O Comissionamento pode ser entendido como um precursor para as atividades de qualificação; ao contrário do comissionamento, as atividades de qualificação geralmente focam em aspectos de BPF que foram identificados como tendo impacto direto na qualidade do produto, a partir da utilização da estratégia de avaliação de risco definida no PMV.

A próxima etapa de qualificação é a qualificação da instalação (QI). Esta etapa envolve uma verificação documentada de que as instalações, os sistemas e equipamentos, conforme instalados,

cumprem com o design e as especificações aprovados. Durante a QI, também é necessário assegurar que toda a documentação exigida do fornecedor foi recebida. Este processo pode incluir materiais, como: instruções e manuais operacionais e de trabalho, e requisitos de manutenção, limpeza e calibração que irão servir de base para o desenvolvimento dos respectivos POPs. Outros documentos incluem desenhos, diagramas de tubulação e instrumentação, impressões, certificados, e documentação de software.

Após a finalização mecânica das construções e instalações, conclusão do TAC/comissionamento e da qualificação da instalação, a qualificação operacional (QO) é realizada. A QO é a verificação documentada que as unidades de produção, os sistemas e equipamentos funcionam conforme previsto durante as faixas operacionais antecipadas. Durante a QO, os parâmetros operacionais que foram identificados como críticos são testados e confrontados com as especificações definidas. Outra atividade fundamental durante a QO é a finalização e aprovação dos POPs, geralmente aqueles relativos à operação, limpeza/sanitização, calibração e manutenção. Também está incluída a provisão de POPs relativos ao treinamento dos operadores para os sistemas e equipamentos e para a manutenção dos registros de treinamento. Após a finalização da QO, a fábrica está pronta para entrega à empresa detentora do projeto.

As atividades relativas à Qualificação da Performance (QP) constituem a verificação documentada que as unidades de produção, os sistemas e equipamentos, conectados entre si, podem funcionar eficaz e reproduzivelmente, com base no método de processo aprovado e as especificações do produto. Estas atividades são frequentemente realizadas pela empresa detentora do projeto após a entrega.

Estágio 6: Finalização

As atividades de finalização incluem os seguintes aspectos:

- Atividades de entrega, as quais incluem a transferência de conhecimento da equipe do projeto para a empresa detentora do projeto, e a entrega de todos os desenhos e documentos do projeto para a empresa detentora do projeto. A entrega pode também incluir a contratação de funcionários, a identificação dos locais de trabalho e o treinamento dos funcionários da empresa.
- Encerramentos financeiros e contratuais, os quais incluem a liquidação de todas as faturas com o departamento financeiro, bem como o gestão de garantias e avais
- Avaliação da performance/desempenho das empreiteiras/vendedores
- Base de dados do projeto encerrada, incluindo dados sobre a finalização real e o número real de horas gastas *versus* inicialmente planejadas
- Enquete de satisfação dos intervenientes e discussão das lições aprendidas. Este levantamento inclui uma reunião entre a Equipe do Projeto e intervenientes para discutir as lições aprendidas e a satisfação com o projeto. A Equipe do Projeto deve documentar o *feedback* desta discussão. O *feedback* deve ser utilizado pela Equipe do Projeto e a organização relevante para aprimorar o desempenho de uma futura gestão de projetos.

Um projeto bem-sucedido resultará no design, construção e qualificação de uma planta de fabricação farmacêutica conforme com as BPF. Entretanto, nem todos os aspectos relativos ao sistema de gestão de qualidade (SGQ) estariam definidos neste momento. É tarefa da empresa detentora do

projeto identificar os aspectos do SGQ, que ainda não foram desenvolvidos e implementados, e estabelecer um SGQ abrangente. Portanto, é necessário garantir que, além de uma planta em conformidade com as BPF, um SGQ completo e em conformidade às BPF também é definido antes do licenciamento da nova fábrica farmacêutica.

6 FACILITAÇÃO DO APERFEIÇOAMENTO/ATUALIZAÇÃO DA INDÚSTRIA: OUTRAS CONSIDERAÇÕES ESTRATÉGICAS

O Roteiro para Cabo Verde fornece uma trajetória para o aperfeiçoamento/atualização da indústria em direção às normas da OMS e uma orientação para garantir que novos participantes estejam conformes para serem licenciados para a fabricação. Como tal, este documento técnico é de relevância particular para as empresas existentes, novas entidades fabricantes sendo estabelecidas, e ERIS. Além destes grupos, vários outros intervenientes estão envolvidos em outros aspectos relativos a todo este processo de avanço para um padrão industrial mais elevado. Estes incluem (mas não estão limitados a): decisores políticos, outros organismos relacionados ao governo e demais organizações públicas e privadas ao nível nacional, em particular, o Ministério da Saúde e Segurança Social e o Ministério da Economia e Emprego que desempenham papéis fundamentais para o estabelecimento e a manutenção de um ambiente conducente ao processo de aperfeiçoamento/modernização da indústria.

Há vários outros elementos ou componentes estratégicos que também precisam ser abordados em paralelo à implementação do Roteiro. Como este documento foca em questões técnicas, não é apropriado incluí-los em profundidade ou prescrever soluções específicas; mas alguns destes componentes mais comuns são resumidos abaixo. O processo de identificação correta destes componentes específicos, que precisam ser tratados em um país específico, determinando uma estratégia apropriada e executando-a, depende do envolvimento e da tomada de decisão das entidades nacionais relevantes. Os componentes resumidos abaixo não representam uma listagem detalhada e completa, mas são destacados uma vez que eles estão propensos a ser relevantes, em maior ou menor dimensão. A identificação e definição de um conjunto completo de componentes estratégicos pode ser abordada em um momento apropriado durante a implementação do Roteiro.

6.1 Componentes estratégicos que provavelmente serão requeridos para a implementação do Roteiro ao nível nacional

Geralmente, uma estratégia holística é requerida a fim de estabelecer um ambiente que apóia o aperfeiçoamento da indústria farmacêutica. É provável que os seguintes elementos precisarão ser considerados – em maior ou menor dimensão – para garantir que as empresas possam se desenvolver com sucesso em direção às normas internacionais da fabricação de drogas farmacêuticas.

- **Acesso a finanças.** As empresas existentes que requerem de uma atualização/um aperfeiçoamento e as novas entidades, geralmente, precisam de fundos para investir na melhoria das unidades de fabricação e dos sistemas de SGQ ou asseguram estes em primeiro lugar. O volume de capital de investimento requerido varia de empresa para empresa e depende de um número de fatores, incluindo: o estágio das operações de fabricação atuais, o tamanho da empresa, e se o processo de atualização/aperfeiçoamento envolve também um grau de expansão. A maioria dos fabricantes, exceto aqueles já operando em um padrão elevado, irá requerer uma fonte externa de capital para efetuar melhorias na unidade de produção ou estabelecer uma nova unidade de produção em um cronograma aceitável. Este cronograma precisa levar em conta considerações comerciais e regulatórias. O acesso a

capital a custos razoáveis é, portanto, um componente importante para a maioria dos programas de atualização/aperfeiçoamento da indústria farmacêutica. O investimento estrangeiro direto (IED), por meio do qual uma entidade estrangeira – neste caso, um indivíduo ou mais provavelmente uma empresa já envolvida na fabricação farmacêutica – investe na fabricação local, também é um boa fonte de capital em potencial e pode contribuir para aperfeiçoar as unidade de produção existentes ou estabelecer uma nova unidade de produção farmacêutica.

- **Reforço regulatório.** A Autoridade Reguladora Nacional precisa estar apropriadamente dotada e capacitada de profissionais para monitorar e impor uma produção de medicamentos de alto padrão. Isto é importante para assegurar que os medicamentos produzidos no país, e aqueles importados, atendem os requisitos de qualidade necessários. Geralmente, a fim de desenvolver uma ARN em pleno funcionamento, um grau de consolidação regulatória é requerido. Este processo provavelmente envolverá apoio e, potencialmente, treinamento de agências internacionais qualificadas e experientes. Uma etapa inicial pode requerer a análise das áreas em que melhorias são requeridas e esta pode então ser utilizada para criar um plano implementável de desenvolvimento para a ARN.
- **Governança.** O desenvolvimento de um setor farmacêutico – quer este envolva muitas ou poucas empresas – requer ação concertada de uma série de intervenientes, durante um período plurianual. A fim de assegurar que o desenvolvimento da indústria é propriamente planejado e executado, estes intervenientes precisam trabalhar em conjunto, de maneira coordenada, para assegurar que planos práticos e alcançáveis sejam desenvolvidos, implementados e monitorados. Para isto, uma estrutura de Governança apropriada precisa ser estabelecida. Esta estrutura deve englobar as entidades apropriadas (i.e., intervenientes) e ser formada de maneira que o próprio mecanismo de governança funcione efetivamente. Isto pode envolver dois ou mais escalões, por meio dos quais há um comitê ou órgão de trabalho que assegure a implementação do Roteiro e trabalhe para resolver os desafios enfrentados na prática. Este pode precisar de ser complementado por um órgão de nível mais alto, estrategicamente focado, que constitua a interface entre o Governo e o grupo de trabalho.
- **Incentivos.** Geralmente entende-se que para encorajar e apoiar os fabricantes farmacêuticos transitando em direção às normas de qualidade de produção mais altas, incentivos são necessários. Estes incentivos podem ser de natureza financeira ou não financeira. Normalmente, um pacote adequado é elaborado com o envolvimento dos Ministérios apropriados (incluindo Saúde, Indústria e Finanças), a Autoridade Nacional Reguladora e a própria indústria. É provável que os incentivos sejam fornecidos durante um período limitado – geralmente, incluindo o período do próprio Roteiro, e sirvam para estabelecer “igualdade de condições” para que as empresas, que já investiram em padrões de qualidade mais elevados e que incorrem em um custo mais elevado das mercadorias, possam competir com aquelas que ainda estão em um padrão de qualidade e com uma base de custos mais baixos, durante o período de transição - antes que todas as empresas do mercado estejam operando em um padrão de qualidade mais alto.
- **Recursos humanos.** Uma indústria farmacêutica não pode ser aperfeiçoada sem a atualização paralela dos recursos humanos do setor. Esta iniciativa pode ser implementada

em duas frentes: aumentando o desempenho absoluto do pessoal, através da qualificação e treinamento necessários para apoiar um setor farmacêutico crescente e em expansão, e do aprimoramento contínuo de competências e *know-how* para desenvolver capacidades dentro das empresas farmacêuticas de forma permanente. O pessoal requerido pela indústria inclui farmacêuticos, em particular farmacêuticos industriais, bem como engenheiros, químicos, microbiologistas e bioquímicos, técnicos e outros profissionais. Dependendo do potencial de crescimento geral da indústria, pode ser necessário trabalhar com universidades locais e outras instituições de ensino para que o desempenho dos indivíduos treinados por estes estabelecimentos atenda às necessidades da indústria. Cursos e programas de treinamento, incluindo sobre as BPF fundamentais, portanto poderiam envolver funcionários atuais e potenciais/futuros. Também é necessário examinar os requisitos de RH com a Reguladora Nacional e desenvolver oportunidades de treinamento adequadas aos funcionários atuais e estudantes que podem vir a ocupar novas posições criadas pela ANR. O desenvolvimento de uma força de trabalho qualificada pode levar tempo. Entretanto, a curto prazo, há a necessidade de que as empresas tenham acesso a *know-how* e programas de design que atendam os requisitos do Roteiro de BPF. Desta forma, não é incomum importar pessoal com o conjunto de competências e experiência requerido, a curto prazo, se isto for financeiramente viável (caso indivíduos adequadamente qualificados e experientes já não tenham sido encontrados no país).

- **Vontade política.** O estabelecimento e manutenção de vontade política constante e visível é um componente fundamental que facilita e apóia um processo bem-sucedido de atualização/aperfeiçoamento da indústria. É necessário estabelecer um ambiente favorável que conduza e incentive as empresas, ambas novas e existentes, a dar os passos necessários para a fabricação de medicamentos a um alto padrão de qualidade. Como o processo é realizado ao longo de vários anos, a vontade política constante é um requisito. Isto inclui, em particular, investidores a níveis nacional e internacional, os quais geralmente tomam suas decisões sobre investimentos tendo em vista o ambiente geral favorável que existe em um setor particular.

6.2 Programa abrangente proposto para o desenvolvimento da indústria farmacêutica regional

Este Roteiro é um documento técnico ao nível nacional, que necessita ser operacionalizado dentro do contexto de um Quadro Regional e com base no fato de que a atualização/o aperfeiçoamento da indústria farmacêutica é uma prioridade ao nível regional. Isto significa que é necessário haver coordenação e acordo apropriados entre o programa ao nível regional e seus respectivos Estados membros. Em particular, há várias estratégias e considerações operacionais que precisam ser levadas em conta ao considerar a perspectiva regional, e o fato de que a implementação do processo atual de atualização/aperfeiçoamento ocorre praticamente ao nível nacional. Os seguintes são exemplos de tais fatores que precisam ser adotados.

- Deve ser considerado o quanto os Estados membros da CEDEAO podem avançar em direção a um mercado comum para produtos farmacêuticos, uma vez que esta é uma oportunidade comercial clara para os fabricantes do oeste africano que alcançaram padrões mais elevados de qualidade de produção.

- Conforme descrito acima, o Quadro Regional estabelece uma abordagem em duas fases relativas à atualização dos fabricantes existentes e esta estrutura se reflete no Roteiro ao nível nacional. Considerando que é necessário estabelecer prazos para a finalização de cada fase, estas devem estar alinhadas entre os níveis nacional e regional. Sobretudo, países individuais podem estabelecer seus próprios prazos para cada fase que incide no respectivo prazo regional, mas eles não devem ficar fora dos limites regionais.
- Também será necessário considerar como as variedades e os tipos de incentivos podem ser definidos de maneira justa, mesmo considerando a situação em toda região, de forma que o setor farmacêutico de um país particular não seja beneficiado em acesso, às custas de seu vizinho. Também é importante assegurar que, como um todo, os fabricantes oeste-africanos sejam permitidos a investir e competir com produtos importados. Tais questões serão complicadas pela existência de diversas moedas na região, onde a depreciação e as taxas de juros podem oscilar ao longo do tempo (apesar de que o impacto será reduzido se e quando uma moeda comum da CEDEAO for introduzida).
- Embora haja um processo contínuo para a harmonização regulatória e uma tarifa externa comum em vigor, ainda subsistem barreiras não-tarifárias significativas para o comércio intrarregional de medicamentos. O grau em que estas podem ser limitadas também pode exercer uma influência direta nos cronogramas de implementação dos estágios do Roteiro. Em última instância, os cronogramas podem ser específicos para um país ou determinados ao nível regional.
- Durante o desenvolvimento do Quadro Regional e dos Roteiros ao nível nacional, o nível de conformidade com as BPF para as empresas avaliadas foi mantido em caráter estritamente confidencial. Assim que todos os fabricantes forem avaliados e à medida que as empresas se desenvolvem, pode ser importante tornar tais categorizações disponíveis para entidades específicas ou de forma mais ampla. Este é um assunto altamente complexo e sensível, mas que deve ser considerado como parte de uma abordagem de implementação. Fundamentais para a abordagem do Roteiro são o desenvolvimento de PACs e a recategorização das empresas. Um mecanismo sólido, transparente e eficaz para monitorar a implementação dos PACs e a recategorização das empresas precisará ser desenvolvido.

7 CONCLUSÕES

O Roteiro de BPF para Cabo Verde é um documento técnico ao nível nacional. Este documento esboça uma abordagem para o aperfeiçoamento das operações de produção farmacêutica no país, de forma que estas sejam capazes de produzir medicamentos conforme as BPF da OMS, que são normas de qualidade internacionais amplamente reconhecidas.

O presente documento foi desenvolvido como parte de uma colaboração entre a OOAS e a ONUDI para estabelecer um Quadro Regional de Roteiros de BPF e Roteiros ao nível nacional abrangentes, que estejam alinhados aos princípios e componentes fundamentais neles contidos. O Quadro Regional estabelece uma abordagem comum para enfrentar questões técnicas que, em maior ou menor extensão, foram identificadas a partir da avaliação das atividades de fabricação atuais na região. O quadro também determina marcos de referência comuns para, em última instância, assegurar que toda a fabricação no oeste da África esteja efetivamente conforme com as BPF internacionalmente reconhecidas. Uma visão geral desta abordagem técnica abrangente é apresentada neste documento.

Cabo Verde tem um único fabricante farmacêutico atualmente em operação. Este documento foi projetado para auxiliar no desenvolvimento deste fabricante em direção às BPF da OMS, e também esboça uma abordagem para desenvolver plantas de produção conformes aos padrões de BPF internacionalmente reconhecidas partindo do zero, caso o país almeje ampliar sua capacidade de fabricação farmacêutica.

Assegurar a viabilidade de um setor farmacêutico funcional e comercialmente sustentável envolve interações contínuas e comunicação eficaz entre os principais interessados, em particular, o Ministério da Saúde e Segurança Social, o Ministério da Economia e Emprego, a ERIS e o próprio fabricante farmacêutico. Para permitir a coordenação efetiva destas entidades e outros intervenientes relevantes, um comitê está em operação. Esta estrutura foi designada para garantir discussão e acordo oportunos em questões de importância para o papel contínuo do fabricante de fornecer medicamentos para a população de Cabo Verde e de sua fiscalização regulamentar. Também tem relevância em relação a qualquer trabalho de atualização/aperfeiçoamento que o fabricante realize em seu desenvolvimento em direção às BPF da OMS.

Além das dimensões técnicas de tal empreendimento, há um número de outros componentes que tipicamente estão envolvidos no estabelecimento da indústria de produção farmacêutica e que podem ser relevantes - em maior ou menor grau em relação ao processo de atualização da indústria. Estes componentes incluem, mas não estão limitados a, aspectos como: o acesso a finanças para projetos de atualização/aperfeiçoamento e a construção de novas unidades de produção, a provisão de incentivos adequados para apoiar a indústria, o desenvolvimento de recursos humanos e competências para garantir a disponibilidade de uma força de trabalho adequadamente treinada e experiente e, potencialmente, o reforço regulatório. Além destes componentes, vontade e apoio político contínuo provavelmente serão fatores propulsores para um funcionamento exitoso e contínuo da fabricação farmacêutica no país.

O documento “Roteiro de BPF para Cabo Verde” fornece orientação técnica em relação ao aperfeiçoamento das unidades de fabricação farmacêutica atuais, e ao estabelecimento de novas unidades de produção que estejam conformes com os padrões internacionais e, portanto, consistentes com o Quadro Regional.

O objetivo de fortalecer a indústria farmacêutica regional deve contribuir para um acesso melhorado a medicamentos seguros, eficazes e acessíveis para os cidadãos de todos os Estado membros da CEDEAO. Uma indústria de produção farmacêutica fortalecida no oeste da África, que satisfaça às normas de BPF internacionalmente reconhecidas, reduzirá a dependência de medicamentos importados de locais mais longínquos. Desta forma, todos os Estados do oeste africano devem se beneficiar de, *inter alia*, uma segurança melhorada da oferta e uma fiscalização regulatória dos produtos que entram no mercado, considerando sua realidade logística e de recursos, quando as autoridades nacionais reguladoras estão situadas numa proximidade relativamente imediata dos próprios fabricantes.

A implementação do Quadro Regional e das iniciativas correspondentes ao nível nacional requer que várias questões (para além dos aspectos técnicos que são o foco destes documentos) sejam enfrentadas para permitir que as empresas realizem investimentos, tenham acesso à tecnologia e recursos humanos capacitados, compitam em um mercado regional desfragmentado - onde a qualidade da produção é um pré-requisito, abasteçam as entidades internacionais de *procurement* e recebam apoio adequado por tempo limitado para desenvolver seus negócios.

Este é um empreendimento plurianual e, conforme discutido neste documento, intenciona que um programa abrangente seja estabelecido para apoiar as iniciativas nacionais e as estruturas e os acordos regionais que serão requeridos para serem sustentados durante um longo período de tempo. O objetivo de estabelecer este programa abrangente foi acordado entre a OOAS e a ONUDI. Em 27 de maio de 2019, os Diretores Gerais das duas organizações assinaram um Acordo de Relacionamento estabelecendo uma base legal para uma colaboração de longo prazo para apoiar a implementação do Quadro Regional de Roteiros de BPF e o fortalecimento geral da indústria farmacêutica no oeste da África.

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 3, cada um desses elementos é dividido em subseções, nas quais o foco das avaliações foi definido.

Tabela 3: Fatores essenciais de qualidade, subseções definidas e foco durante a avaliação

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a 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/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
	Ações corretivas e preventivas	<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 sistema de gestão da qualidade	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão da Qualidade do Produto, incluindo <ul style="list-style-type: none"> ○ Sistema ○ Conteúdo ○ Aplicabilidade do

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		<p>procedimento</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Responsabilidades ○ Período de revisão, cronogramas ○ Tendência/ avaliação estatística ○ Utilização dos resultados para o aprimoramento contínuo ○ Conclusões obtidas <ul style="list-style-type: none"> ● 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, exaustores de poeira ● Classificações do ambiente <ul style="list-style-type: none"> ○ Temperatura ○ Umidade ○ Trocas de ar ○ Partículas ○ Micróbios ● Diferenciais de pressão ● Design da canalização ● 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 ● Etiquetagem/marcação da canalização ● Monitoramento do sistema de AVAC (ex. partículas, micróbios, umidade, temperatura, diferenciais de pressão) ● Operação, manutenção, calibração, POPs, registros para AVAC incluindo programas de pane/emergência
	Sistema de água	<ul style="list-style-type: none"> ● Qualidade da água de alimentação ● Qualidade(s) da água sendo utilizadas dentro da planta e finalidade do uso ● Adequação dos materiais de construção e etapas de purificação utilizadas

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Soldagem • Nivelamento das tubulações, capacidade de escoamento • Etiquetagem/marcação da canalização • Recirculação na velocidade e temperatura adequadas • Capacidade e demanda diária • Válvulas • Posicionamento 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 re-qualificação • Monitoramento do sistema e da qualidade da água/ Teste do 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
	Ar comprimido seco	<ul style="list-style-type: none"> • Geração do ar comprimido seco • Nível de filtragem (especificações do filtro) • Localização dos filtros • Separação da água • Ponto de condensação • Design da canalização/do sistema de distribuição • Limpeza fácil e eficiente • Sistema de alarme • Direção do fluxo de ar

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Capacidade e demanda diária
	Ar seco comprimido (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 sanitização e higiene	<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 àqueles não qualificados/não calibrados • Tratamento/manuseio dos equipamentos/utilidades não qualificados, não calibrados • Responsabilidades • Padrões utilizados e rastreabilidade dos padrões • Acompanhamento/etiquetagem do

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		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 vs. 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
	Requalificação e revalidação	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios para requalificação e revalidação • Utilização das revisões anuais para

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		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 produto	<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 do 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 dos 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 • Responsabilidade • Auditores e qualificação • Registro, classificação, divulgação das observações • Programa do PAC • Verificação da efetividade do PAC
	Auditorias e aprovação dos fornecedores	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidades • Avaliação/verificação • Número de fornecedores auditados • Fundamentação para exclusão de fornecedores dos processo de auditorias • Reavaliação/procedimento de verificação e frequência • Auditores e qualificação • Registro, classificação, divulgação das observações • Acompanhamentos (<i>follow-ups</i>)

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		<ul style="list-style-type: none"> • Contratos/acordos • Lista de fornecedores/fabricantes 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 das funções • Assinadas pelo empregador e pelo funcionário
	Pessoal principal	<ul style="list-style-type: none"> • Qualificações, experiência • Emprego em período integral • Proporção do 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 treinamentos • Conteúdo dos treinamentos • Requisitos para treinamentos dos treinadores • Frequência dos treinamentos • 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.) • Programas e frequências das avaliações médicas
	Medidas de higiene	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos de higiene pessoal • Roupas protetivas • Proibição de comer, beber e fumar e utilizar medicamentos pessoais • Restrição de pessoal enfermo ou acometido por doenças contagiosas de trabalhar nas áreas onde há produto exposto

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
	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 acabamento • Adequação para operações, limpeza e sanitização • Procedimentos por escrito e registros de manutenção preventiva e limpeza/sanitização • Fluxo lógico de materiais, produtos e pessoal • Adequação do design para o controle de vetores e parasitas • Instalações para controle de vetores e parasitas
	Zoneamento para fins de limpeza	<ul style="list-style-type: none"> • Conceito de zona limpa e 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, controle das várias categorias de materiais/produtos e do status dos materiais/produtos • Condições de armazenamento adequadas • Separação das áreas de recebimento e expedição • 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 entre matérias-primas e materiais intermediários/produtos • Controle de poeira • Limpeza e salubridade • Ambiente
	Áreas de produção	<ul style="list-style-type: none"> • Layout • Sequência das operações, zonas limpas • Espaço físico

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
	Áreas de CQ	<ul style="list-style-type: none"> • Limpeza • Adequação do sistema de escoamento • Prevenção de contaminação e misturas <ul style="list-style-type: none"> • Separação entre o laboratório de controle de qualidade e as áreas de produção • Restrição de acesso • Design, layout • Espaço físico, ambiente • Fluxo de amostras, reagentes e pessoal • Separação das áreas e procedimentos 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 dos equipamentos críticos e do 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 • 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

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		status de liberação <ul style="list-style-type: none"> • 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 o recebimento de matérias-primas e investigação dos 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 recebimentos de materiais e investigação de danos observados durante o recebimento • Procedimentos de amostragem e recebimento • Controle de acesso a ME impressos • Uso de 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 conformes • Procedimentos de retrabalho/reprocessamento ou recuperação de

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		produtos rejeitados
	Produtos retirados	Armazenagem/controle/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
15. Documentação	Instruções e procedimentos definidos; sistema para elaboração, multiplicação, checagem, aprovação, revisão regular e controle de versão	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema/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"> • Prática para identificação e controle de status para materiais, equipamentos e 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,

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		procedimentos, salas <ul style="list-style-type: none"> • 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 de 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 • Métodos para a preparação de documentos de trabalho a partir dos documentos mestre
	Registros de processamento de fórmulas mestre/lotos	<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 preparação de documentos de trabalho a partir dos documentos mestre • Registro de desvios • Documentação das práticas de reconciliação

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
	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 • Tipo/formato para arquivamento • Condições de armazenagem • Política de segurança/reserva (<i>back-up</i>)
16. Boas práticas na produção	Prevenção da contaminação cruzada e contaminação bacteriana durante a produção	<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
	Operações de processamento	<ul style="list-style-type: none"> • Controle de acesso às instalações de produção • Segregação das operações • Exclusão de produtos não medicinais da produção • Controles em processo • Práticas da linha de despacho, incluindo a documentação • Reconciliação e investigação de

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
	Operações de embalagem	<p>discrepâncias de reconciliação</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segregação de produtos • Medidas para minimizar os riscos de contaminação cruzada e misturas • Práticas da linha de despacho, incluindo a 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
17. Boas práticas no controle de qualidade	Geral	<ul style="list-style-type: none"> • Independência do CQ em relação à produção e outros departamentos • Instalações, equipamentos e pessoal • Iniciação da amostragem e de testes • Equipamentos utilizados 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
	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, emissão e, quando apropriado, teste e expedição 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

Fatores essenciais de qualidade	Subseções	Foco durante a avaliação
		dos meios de cultura <ul style="list-style-type: none"> • 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
	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 4.

Tabela 4: 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 expedição • Produção • Utilidades <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 dos 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, testes 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 • Revisão da qualidade do produto • Autoinspeções • Procedimentos de ação corretiva e preventiva (PAC) • Procedimento de retrabalho/reprocessamento • 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”

Crítérios 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”) dos 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 5a: Critérios para os indicadores de níveis de risco 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 da 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 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 5b: Critérios para os indicadores de níveis de risco relacionados ao SGQ

Pré-requisitos	Classificação		
	1	2	3
Procedimentos e documentação 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	Checagem de performance para os 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	Existe a evidência de acúmulo exacerbado de resíduos/impurezas; 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 SQG (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 (*framework*) 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, especialmente pela TRS 986, Anexo 2. A fim de prestar uma orientação adicional sobre as especificações técnicas para 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 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 relativos tanto à planta quanto ao 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/controlar 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 de Qualidade documentado elaborado e implementado.</p> <p>Procedimentos escritos para a 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 a gestão de risco da qualidade definindo aplicabilidade, responsabilidades e procedimentos.</p>	<p>Sistema de gestão de risco da qualidade elaborado e implementado.</p>
2.	Utilidades com impacto nas Boas Práticas de Fabricação	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></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 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: soldagem 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</p>	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Características necessárias da água para as operações destinadas estão identificadas.</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>sistema permite a execução de amostragem após, pelo menos, as principais etapas de purificação e o monitoramento da qualidade da água gerada que circula pelo sistema.</p> <p>Definição dos 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 do 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>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 do projeto das unidades de aquecimento, ventilação e ar condicionado disponíveis. O sistema permite o monitoramento/ controle dos atributos críticos, tais como: atributos ambientais e funcionalidade do</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>Construção de áreas adequadas para a limpeza de filtros, garantindo uma contenção apropriada aos riscos identificados para os materiais manipulados.</p> <p>Definição dos fornecedor(es)* apropriados para os sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado.</p> <p>Instalação/Comissionamento dos sistemas de aquecimento, ventilação, ar condicionado e distribuição conforme às especificações de design.</p> <p><u>Ar comprimido seco (ASC):</u> Com base no(s) uso(s) previsto(s) do ACS, a(s) qualidade(s) exigidas 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)* apropriados para o(s) sistema(s) de ACS.</p>	<p>conceito de zona.</p> <p>Áreas de limpeza de filtros garantindo uma contenção proporcional ao risco identificado para os materiais manipulados estão disponíveis.</p> <p>Fornecedor(es) apropriados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Sistemas de aquecimento, ventilação, ar condicionado e distribuição disponíveis, conforme as especificações e o design predefinidos. Sistemas “como construído” (“<i>as-built</i>”) condizem com 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) apropriados</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>Instalação/Comissionamento do(s) sistema(s) de geração e distribuição de ACS conforme às especificações do design.</p> <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)* apropriados para o(s) sistema(s) de vapor.</p> <p>Instalação/Comissionamento do(s) sistema(s) de geração e distribuição de vapor conforme as especificações do design.</p>	<p>identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Sistema(s) de geração e distribuição de ACS disponível(is), conforme as especificações e o design predefinidos. Sistemas “como construído” (“<i>as-built</i>”) 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 do design e layout para o sistema de vapor disponíveis. O sistema tem provisões para o monitoramento dos atributos críticos.</p> <p>Fornecedor(es) apropriados 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” (“<i>as-built</i>”) condiz com os desenhos</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, 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 de especificações, limites de ação e alerta, procedimentos de amostragem, frequências de amostragem e métodos de teste.</p>	<p>originais do design.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></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 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</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>Estabelecimento de um programa contínuo de monitoramento e avaliação para as utilidades que impactam diretamente na qualidade do produto.</p>	<p>implementados.</p> <p>Um programa para monitoramento e avaliação contínuos é definido e seguido.</p>
3.	Sanitização e higiene	<p>Desenvolvimento e validação de procedimentos de limpeza apropriados 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 de monitoramento ambiental de rotina, incluindo especificações, limites de ação e alerta, procedimentos de amostragem e frequências de 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 de monitoramento ambiental de rotina 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 plano mestre de validação.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de sistemas para</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</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		revisão e acompanhamento dos status de calibração, qualificação e validação.	revisão e acompanhamento dos status de calibração, qualificação e validação desenvolvidos e implementados.
5.	Reclamações	Desenvolvimento e implementação de um sistema documentado relativo ao processamento, investigação, correções e ações corretivas de reclamações, contendo: <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.	Recolhimentos de produtos	Desenvolvimento e implementação de um procedimento documentado para recolhimento, contendo: <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	Com base na linha de produtos, requisitos analíticos e	Exigências para a

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
	contrato, análise e outras atividades	<p>atividades desempenhadas internamente, a avaliação da necessidade de elaboração, análise e outras atividades terceirizada relativas aos contratos são realizadas.</p> <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>produção/análise de contrato identificadas.</p> <p>Procedimentos documentados para a produção/análise de contrato definidos e implementados.</p>
8.	Autoinspeção, auditorias da qualidade, auditorias e aprovação de fornecedores	<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 critérios 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 	<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
		<p>fabricantes e fornecedores, para aqueles cuja necessidade de auditoria não foi identificada</p> <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 apropriado 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 e datadas estão disponíveis.</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. 	<p>Procedimentos para treinamentos desenvolvidos e implementados.</p>
11.	Higiene	Aspectos relacionados à planta:	Aspectos

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
	pessoal	<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 apropriado 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 apropriados 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>relacionados à planta:</u></p> <p>Especificações do design e layout para as instalações e equipamentos são apropriadas em relação ao pessoal e higiene.</p> <p>A implementação é realizada em conformidade com as especificações originais do design.</p> <p>Vestimentas adequadas para os funcionários definidas e implementadas.</p> <p>Instalações equipamentos e medidas técnicas apropriados 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> <p>Procedimentos</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>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 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 • Atividades de desenvolvimento de produto a serem realizadas na planta (planta de produção 	<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
		<p>“pura” versus P&D/escalonamento + produção)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <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 	<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 apropriado alocado.</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>refeições e áreas de produção, controle de qualidade e armazenagem</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ● 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 apropriado identificados e admitidos.</p> <p>Instalações disponíveis, conforme as especificações predefinidas. Dependências, conforme construídas, estão em conformidade 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 de documentação contendo os procedimentos, protocolos, relatórios e registros para qualificação, manutenção, 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><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Sistema de documentação para qualificação, manutenção, limpeza e sanitização das instalações 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><u>Aspectos relacionados à planta:</u></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 ○ Requisitos para acabamento/rugosidade da superfície • Requisitos de limpeza/esterilização 	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Exigências de equipamentos identificadas.</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"> • 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”/“<i>through the wall</i>”) • 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)* apropriados para os equipamentos.</p> <p>Instalação/Comissionamento dos equipamentos conforme as especificações do design.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Desenvolvimento e implementação de um sistema</p>	<p>Fornecedor(es) apropriados identificados e contratos disponíveis.</p> <p>Equipamentos conforme as especificações e o design predefinidos. Equipamentos “como construídos” (“<i>as-built</i>”) condizem com os desenhos originais do projeto.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Sistema contendo procedimentos</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>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>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 • 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 	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>As especificações do design e layout para as áreas de armazenamento, amostragem, pesagem e transporte de material estão definidos.</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 têm 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 • 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 	<p>Áreas em conformidade com as especificações e design originais.</p> <p><u>Aspectos relacionados ao SGQ:</u></p> <p>Sistemas documentados para recepção, manuseio, amostragem, liberação, rejeição, pesagem, distribuição e destruição de materiais, etiquetas/rótulos, produtos intermediários e acabados definido e implementado.</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>integridade das remessas recebidas</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
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, 	Sistema de documentação completo definido e implementado.

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>armazenamento, arquivamento e destruição de documentos, tais como:</p> <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) <ul style="list-style-type: none"> ● 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, referências, autoridades e responsabilidades do pessoal envolvido ● Distribuição de registros para documentos controlados ● Definição dos formatos de rótulos/etiquetas e práticas de rotulagem 	
16.	Boas práticas na produção	Aspectos relacionados à planta:	Aspectos relacionados à planta:

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<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, incluindo controles em processo e ambientais, procedimentos de liberação de linha e de reconciliação.</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 e contaminação cruzada, e garantindo a contenção nos níveis requeridos estão definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos e registros para todas as atividades relativas à produção, incluindo controles em processo e ambientais, procedimentos de liberação de linha e de reconciliação definidos e implementados.</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<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>Procedimentos escritos para todas as atividades de produção e embalagem desempenhadas e, também, refletindo os resultados das qualificações/validações realizadas, definidos e implementados.</p> <p>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>
17.	Boas Práticas no Controle de Qualidade	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></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</p>	<p><u>Aspectos relacionados à planta:</u></p> <p>Atividades analíticas definidas.</p> <p>Especificações do design e layout para</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>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 • 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>as instalações e equipamentos são apropriadas para a realização das atividades de controle de qualidade.</p> <p>Contratadas* e fornecedor(es)* apropriados</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>Design e equipamentos do laboratório conforme as especificações de design e layouts.</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 de procedimentos ambientais e de controle apropriados para os vários testes realizados.</p> <p>Definição e implementação de sistemas e cronogramas para validação, procedimentos de verificação para os métodos e processos analíticos e calibração, procedimentos de qualificação para as utilidades, equipamentos e sistemas computadorizados.</p>	<p>definidos e contratos disponíveis.</p> <p>Design e especificações do laboratório e equipamentos em conformidade com o design e as 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 ambientais e de controle apropriados para os vários testes realizados definidos e implementados.</p> <p>Sistemas e cronogramas para os procedimentos de validação, verificação, calibração, qualificação</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<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 de máquina e registros para as operações e testes 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 dados brutos e planilhas/cadernos de laboratório, registros garantindo a rastreabilidade e autenticidade/integridade dos dados.</p>	<p>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 de máquina e registros para as operações e testes 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 dos resultados de testes, incluindo dados brutos e planilhas/cadernos de laboratório, registros garantindo a rastreabilidade e autenticidade/integridade dos dados definidos e</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<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 de máquina para a administração de reagentes/solventes, meios de cultura – incluindo a qualidade requerida, identificação dos fornecedores, recepção, identificação/etiquetagem, armazenamento, prazo de validade, emissão, utilização, fórmulas mestre para preparações de reagentes e meios de cultura, procedimentos para padronização e testes de adequação, quando apropriados.</p> <p>Desenvolvimento e implementação de procedimentos</p>	<p>implementados.</p> <p>Procedimentos para a liberação dos 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 de máquina para a administração de reagentes / solventes, meios de cultura – incluindo a qualidade requerida, identificação dos fornecedores, recepção, identificação/etiquetagem, armazenamento, prazo de validade, emissão, utilização, fórmulas mestre para preparações de reagentes e meios de cultura, procedimentos para padronização e testes de adequação, quando apropriados, definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<p>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 justificativa 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>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>documentados, registros e diários de máquina para administração 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> <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</p>

Número de Referência	Fator essencial de qualidade	Ações para implementação	Marcos de referência
		<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 o tratamento de resíduos.</p>	<p>das amostras de retenção definido e implementado.</p> <p>Vestuário apropriado e dos procedimentos de segurança definidos e implementados.</p> <p>Procedimentos para o 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