

EU,

FARMACÊUTICO.

construindo saúde, transformando vidas



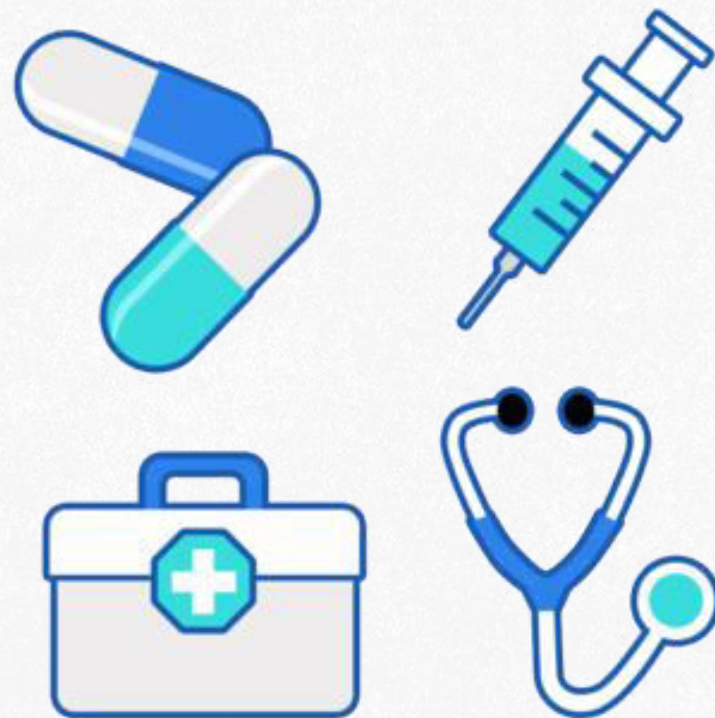
Conselho
Federal de
Farmácia

VALIDAÇÃO DE TRANSPORTE DE DISPOSITIVOS MÉDICOS, TERMOLÁBEIS, CALIBRAÇÃO E ANÁLISE DE CERTIFICADO



Conteúdo

- Introdução
- Dispositivos médicos (RDC 751)
- Medicamentos, termolábeis (RDC 430)
- Processos da cadeia da saúde
- Validação de processos
- Análise de riscos
- Calibração de instrumentos
- Análise de certificado de calibração



Introdução

- Mercado farmacêutico
- Preocupação mundial com epidemias
- Regulamentações internacionais (adequação)
- Regulamentações nacionais
- Condições climáticas adversas
- Qualidade dos produtos (cliente final)
- Garantia de qualidade nos processos
- Controle de qualidade (dados)
- Medição e monitoramento dos dados
- ESG (*Environmental, Social and Corporate Governance*)

Measurement for Health



Dispositivos médicos

Dispositivo Médico é qualquer **instrumento, aparelho, equipamento**, implante, dispositivo médico para diagnóstico in vitro, **software, material** ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser usado, isolado ou conjuntamente, em seres humanos, para algum dos seguintes propósitos médicos específicos, e cuja principal ação pretendida não seja alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos no corpo humano, mas que podem ser auxiliados na sua ação pretendida por tais meios:

- a) diagnóstico, prevenção, monitoramento, tratamento (ou alívio) de uma doença;
- b) diagnóstico, monitoramento, tratamento ou reparação de uma lesão ou deficiência;
- c) investigação, substituição, alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico;
- d) suporte ou manutenção da vida;
- e) controle ou apoio à concepção; ou
- f) fornecimento de informações por meio de exame in vitro de amostras provenientes do corpo humano, incluindo doações de órgãos e tecidos.

Esta Resolução não se aplica aos medicamentos, células, tecidos, órgãos ou sangue de origem humana ou derivados, cosméticos, saneantes ou gêneros alimentícios tratados por outros regulamentos.

Vide art. 4º da Resolução RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022.

Dispositivos médicos

CAPÍTULO VI: RÓTULOS E INSTRUÇÕES DE USO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Seção I - Requisitos de Informações em Rótulos e Instruções de Uso

- Art. 48. O modelo de instruções de uso deve conter as seguintes informações, conforme aplicável:
 - IV - todas as informações que possibilitem comprovar se um dispositivo médico se encontra bem instalado e pode funcionar corretamente e em completa segurança, assim como as informações relativas à natureza e frequência das operações de manutenção e **calibração** a serem realizadas de forma a garantir o permanente bom funcionamento e a segurança do dispositivo médico;



Dispositivos médicos

ANEXO II

Estrutura de Dossiê Técnico de Dispositivos Médicos sujeitos a notificação e registro junto à Anvisa

Dossiê Técnico de Dispositivo Médico ¹	Notificação		Registro	
	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Validação da Esterilização	X	X	X	X
Toxicidade Residual	X	X	X	X
Limpeza e Desinfecção de Produtos Reutilizáveis	X	X	X	X
Usabilidade / Fatores Humanos	X	X	X	X
Prazo de Validade do Produto e Validação de Embalagem / Estudo de Estabilidade	X	X	X	X



Medicamentos, Termolábeis, Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso *In Vitro*

QUALIFICAÇÃO TÉRMICA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 430, DE 8 DE OUTUBRO DE 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos.

PROCEDIMENTOS DE CALIBRAÇÃO

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 665, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro.

QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 47, DE 21 DE AGOSTO DE 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.

EQUIPAMENTOS DE MEDIÇÃO

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

METROLOGIA

Medicamentos (normas vigentes). Atualizada em 17.05.2024



BIBLIOTECA DE MEDICAMENTOS

4.1. Controle e fiscalização da cadeia de distribuição de medicamentos

[RDC 305/2002](#) – Proibição de ingresso e da comercialização de matéria-prima e produtos acabados obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes.

Ato relacionado:

[RDC 68/2003](#) - Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na RDC 305/2002.

Alterada por:

[RDC 317/2019](#) - Prazos de validade e documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos.

[RE 552/2001](#) - Proíbe da presença do ácido bórico e o borax na composição de produtos anti-sépticos tópicos, na forma de pomadas, talcos e cremes, indicados para uso infantil, fabricados a partir desta data.

[RDC 52/2013](#) - Utilização do número de Registro Único, emitido pelo Ministério da Saúde, para fins de cumprimento de normas sanitárias.

[RDC 430/2020](#) - Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos.

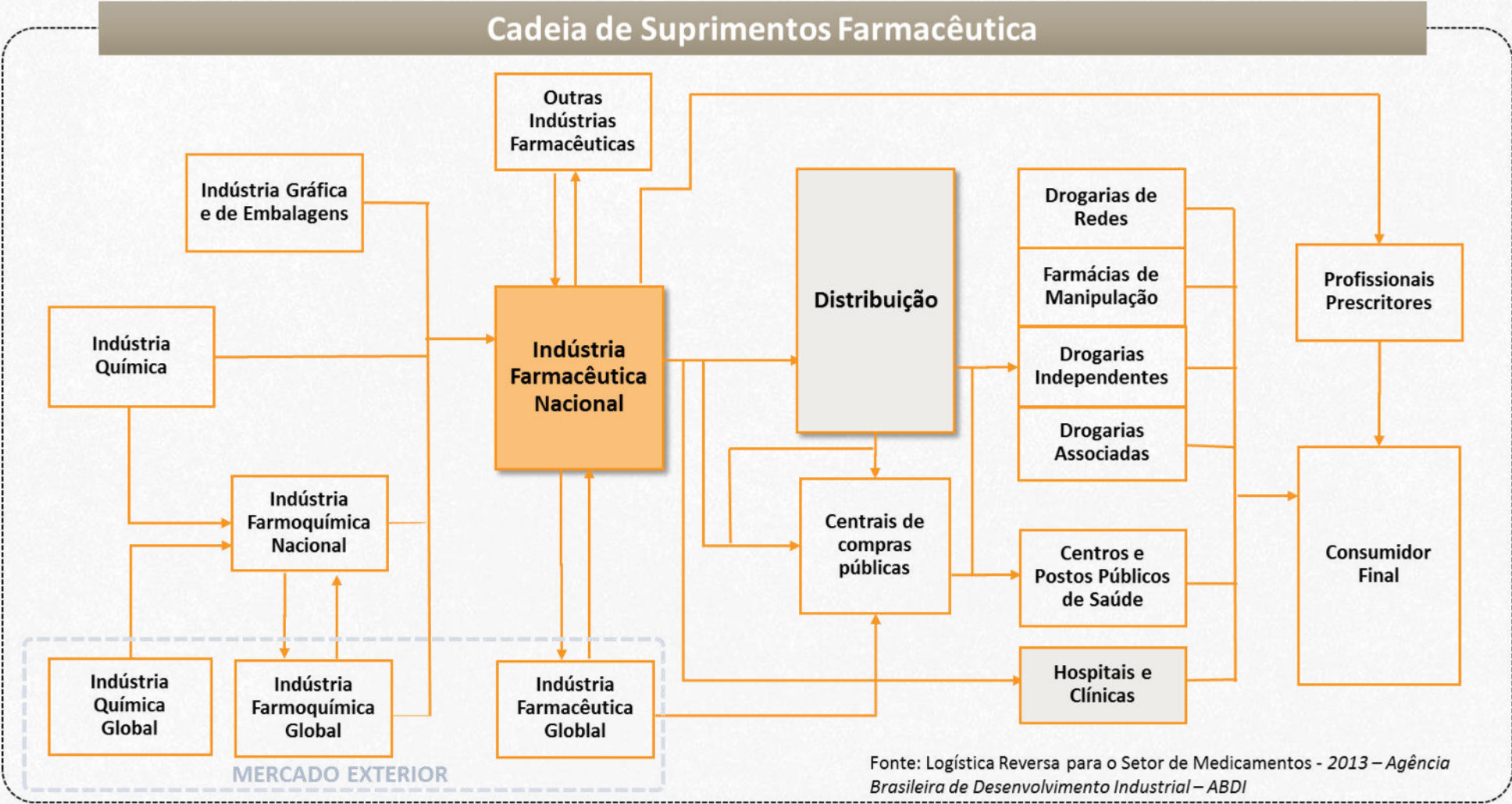
Alterada por:

[RDC 653/2022](#)

[RDC 615/2022](#) - Revogação de normas inferiores a Decreto editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, componentes da quinta etapa de consolidação, Pertinência temática MEDICAMENTOS de competência da unidade organizacional responsável pela regulação de insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e de produtos biológicos, em observância ao que prevê a Portaria nº 488/GADIP-DP/ANVISA, de 23 de setembro de 2021 e o Decreto nº 10.139, de 28 de novembro de 2019.

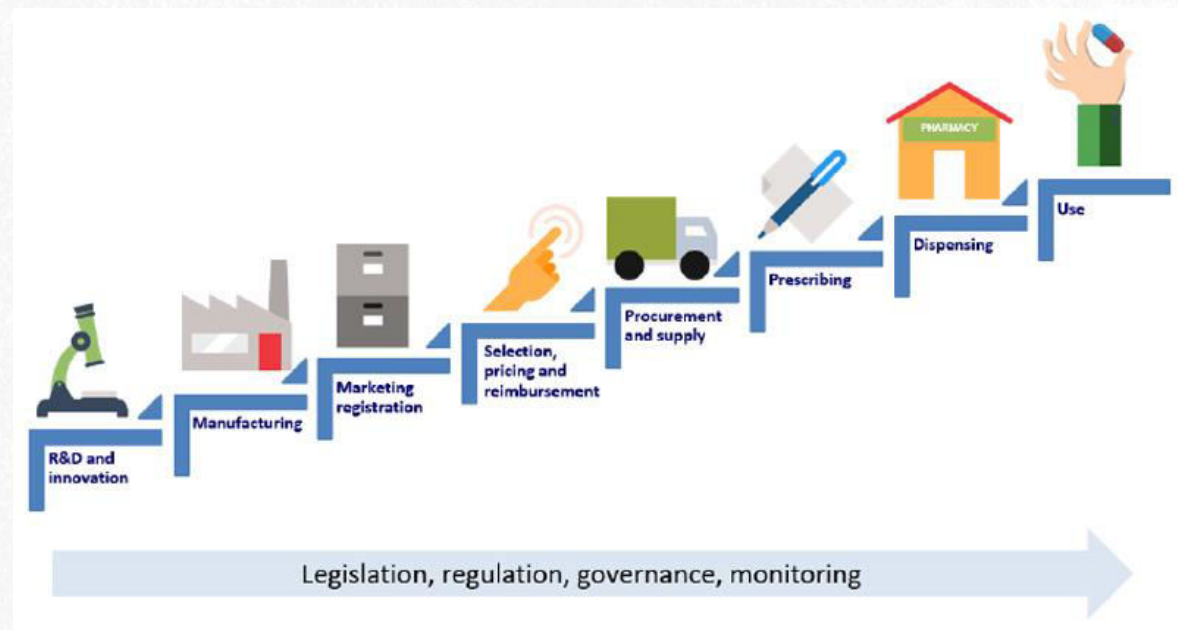
[RDC 782/2023](#) - Revoga a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 624, de 9 de março de 2022.

Cadeia de suprimentos



Processos da cadeia

- Garantir o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade garantida, incluindo medicamentos controlados, requer uma abordagem abrangente em toda a cadeia de valor farmacêutica. Existem etapas críticas na cadeia de valor, desde o desenvolvimento de medicamentos até à sua utilização adequada pelos pacientes.
- Para que os medicamentos controlados estejam disponíveis e sejam acessíveis aos pacientes que deles necessitam, é essencial que existam boas práticas em cada fase da cadeia de valor.



Validação e suas definições

Validação: é o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

B. Approach to Process Validation

For purposes of this guidance, *process validation* is defined as the collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product. Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process. This guidance describes process validation activities in three stages.

- **Stage 1 – Process Design:** The commercial manufacturing process is defined during this stage based on knowledge gained through development and scale-up activities.
- **Stage 2 – Process Qualification:** During this stage, the process design is evaluated to determine if the process is **capable of reproducible** commercial manufacturing.
- **Stage 3 – Continued Process Verification:** Ongoing assurance is gained during routine production that the process remains in a state of control.

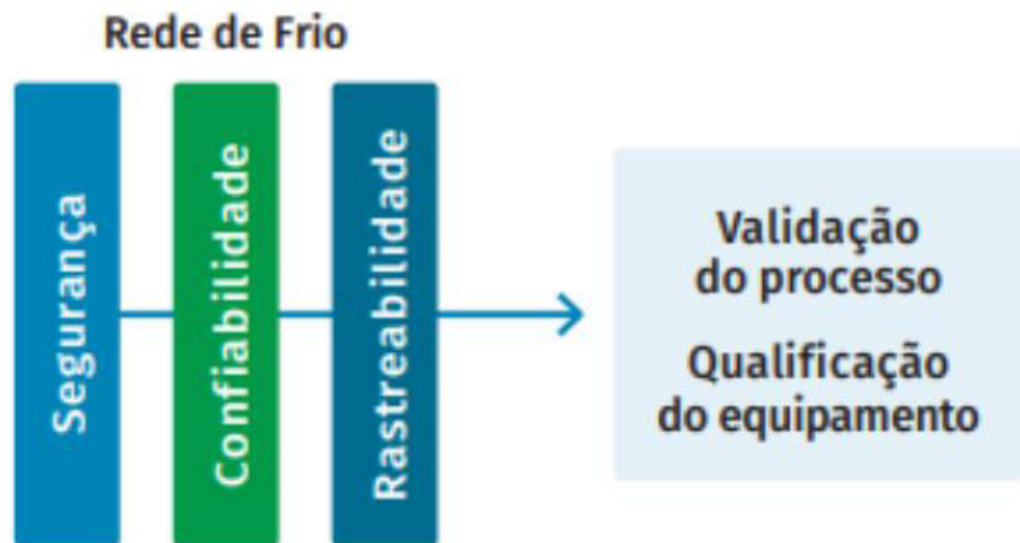
Manual de rede de frio (2017)

Guidance for Industry

Process Validation: General Principles and Practices



Validação x Qualificação



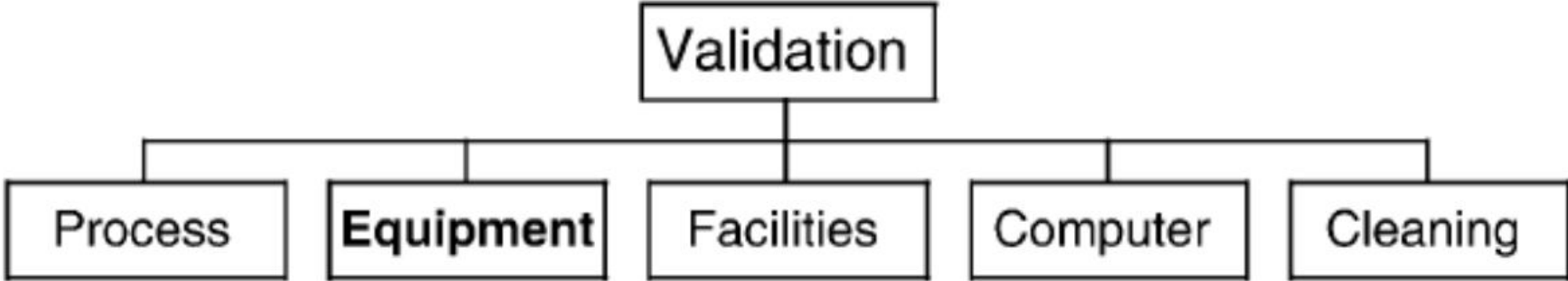
Fonte: PNI.

Segundo a Anvisa, a validação está dividida em etapas: de *design*, de qualificação e de verificação contínua de processo. Nesse sentido, a qualificação é tida como um estágio da validação, normalmente usada para equipamentos, instalações, utilidades e sistemas. Enquanto a validação se aplica, essencialmente, aos processos, a qualificação de um equipamento envolve a verificação para a confirmação da funcionalidade, antes e após a instalação, sendo apenas uma etapa do processo de validação e, individualmente, não é suficiente para validá-lo.^{36,38,45}

Manual de Rede Frio ,2017

Partes da Validação

Validation Department Functions



Pharmaceutical Equipment Validation: The Ultimate Qualification Guidebook , Phil Cloud , 1998

Validação e suas abordagens

Existem duas abordagens básicas para validação – uma baseada em evidências obtidas através de testes (**validação prospectiva e simultânea**) e outra baseada na análise de dados acumulados (históricos) (**validação retrospectiva**). Sempre que possível, a validação prospectiva é preferida. A validação retrospectiva não é mais incentivada e, em qualquer caso, não é aplicável à fabricação de produtos estéreis.

Types of process validation

1 Prospective Validation

2 Retrospective Validation

3 Concurrent Validation

4 Revalidation

18

12/18/2015

Validação prospectiva e simultânea

A validação **prospectiva** e **simultânea** pode incluir:

- testes extensivos de produtos, que podem envolver testes extensivos de amostras (com a estimativa de limites de confiança para resultados individuais) e a demonstração de homogeneidade intra e interlote;
- ensaios de processos de simulação;
- testes de desafio/pior caso, que determinam a robustez do processo; e
- controle dos parâmetros do processo monitorados durante a produção normal para obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

Plano Mestre de Validação

O plano diretor de validação (PMV) deve refletir os elementos-chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro e conter pelo menos o seguinte:

- Uma política de validação;
- Estrutura organizacional das atividades de validação;
- Resumo das instalações, sistemas, equipamentos e processos validados e a serem validados;
- Formato da documentação (por exemplo, protocolo e formato do relatório);
- Planejamento e programação;
- Controle de mudanças;
- Referências a documentos existentes.

Validação para dispositivo médico

A validação de dispositivos médicos refere-se ao processo de confirmação de que um **item médico, programa ou software funciona da maneira pretendida**. A validação é essencial para garantir que cada dispositivo seja seguro para uso e funcione corretamente para todos os pacientes, sem margem para erros ou danos.

A FDA define validação como o estabelecimento de evidências de que um processo produz resultados enquanto atende às especificações exigidas.



Validação de projeto e processo

A **validação do projeto** concentra-se no dispositivo e visa criar evidências de que ele atende a todas as necessidades do usuário e aos usos pretendidos. Em contraste, a **validação de processos** utiliza um sistema de gestão de qualidade para analisar os processos essenciais envolvidos na fabricação do dispositivo. Este método de validação inclui verificação, teste e registro dos resultados.



Importância da validação para dispositivos médicos

MEDICINAS/A



SETORES ▾ CANAIS ▾ ARTIGOS PESQUISAS SERVIÇOS DE SAÚDE OPERAI

83% das empresas de dispositivos médicos pretendem exportar

MERCADO 20/05/2024

Conforme a mais recente pesquisa realizada pela **ABIMO** – Associação Brasileira da Indústria de Dispositivos Médicos – com suas associadas, 83% das empresas que atualmente vendem apenas no mercado brasileiro pretendem começar a exportar a partir de maio, sendo que 54,17% pretendem fazer isso em menos de um ano.

O número mostra que há um grande potencial para a indústria de dispositivos médicos no Brasil, que vem ampliando o relacionamento comercial com os mercados internacionais. No universo das que já exportam, 50% acreditam que esse volume será maior nos meses de maio e junho de 2024, em relação ao mesmo período do ano anterior. Tanto que a expectativa em termos de produção chega ao patamar de 68% acima.

Anvisa discute ações para otimizar o processo de regulamentação de dispositivos médicos



Gerente-geral da Anvisa, Augusto Geyer, participou de painel do 6º Fórum de Inovação da Anbiotec durante Hospitalar 2024.

Redação Saúde Business | 23 Mai, 2024

Garantia da validação de dispositivos médicos

Garante Segurança

A segurança e o desempenho dos dispositivos médicos são validados em condições e ambientes que mais beneficiariam os pacientes. Os dispositivos médicos geralmente têm muitas peças e é essencial garantir que **todos os aspectos** funcionem perfeitamente para evitar erros técnicos que possam comprometer o bem-estar dos pacientes. Além disso, durante a instalação, **a montagem precisa ser validada** para garantir que cada peça tenha a mesma qualidade e entregue consistentemente um desempenho preciso da maneira pretendida.



Garante Eficácia

Dispositivos médicos são comumente usados para diagnosticar, monitorar, tratar ou aliviar as condições médicas dos pacientes. **A validação de tecnologias médicas antes de serem lançadas no mercado garante eficácia na gestão de pacientes e doenças.** Qualquer dispositivo ou tecnologia também deve ser comprovadamente seguro para produzir resultados consistentes. Um procedimento de validação robusto, portanto, garante que o dispositivo não falhará na prática clínica.



Garante Conformidade

Os requisitos da FDA e as diretrizes da ISO 13485 aconselham os fabricantes de dispositivos médicos a verificar se seus produtos atendem às especificações de projeto documentadas. Verificar a qualidade do produto significa testar todos os dispositivos produzidos, o que é impraticável em muitos casos. É aqui que entra a **validação do processo** para cumprir um requisito crucial de garantia de qualidade. O processo de validação submete o dispositivo a um exame minucioso intenso para determinar **se o processo de saída do produto atende consistentemente às especificações de qualidade de produção estabelecidas ou não.**

Produção de dispositivos médicos que exigem validação

Idealmente, a diretriz da FDA exige que os fabricantes validem quaisquer novos processos que estejam sendo implementados, técnicas que tenham sido modificadas ou expandidas e os processos existentes que precisam ser qualificados regularmente. A seguir estão alguns exemplos típicos de processos que precisam de validação:

- **Esterilização** e selagem de embalagens estéreis;
- Processos automatizados, como prensa rotativa;
- Processos de mistura e enchimento de líquidos;
- Resistência à vedação dos sacos.



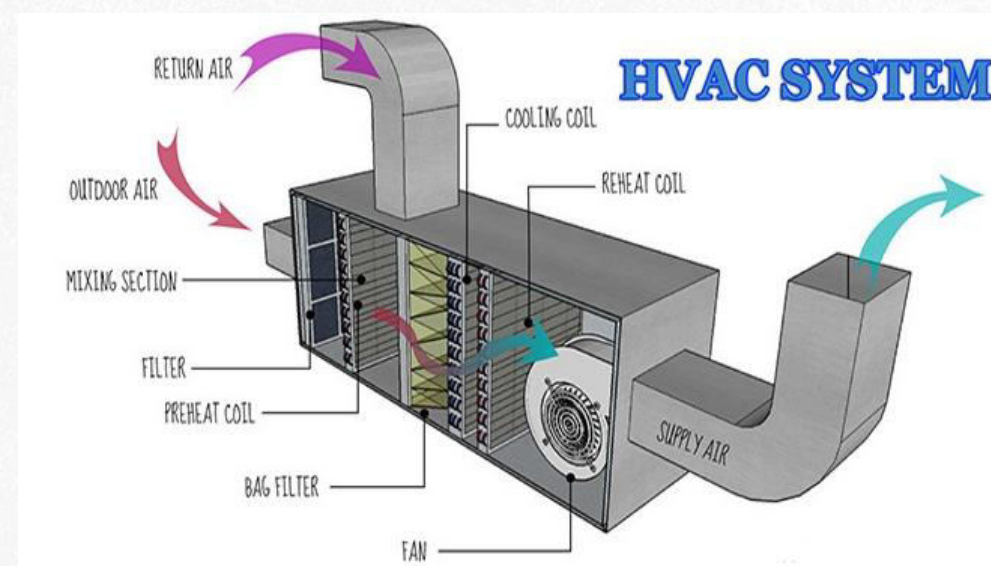
Condições de armazenagem e transporte

- **Temperatura de conservação** de um dispositivo médico é a temperatura indicada para a conservação do produto fechado, sem utilização. Esta temperatura deve ser expressamente indicada na rotulagem do produto;
- **Temperatura de transporte** compreende as condições de temperatura e ambiente aceitáveis para o transporte do produto, podendo, inclusive, ser diferentes daquelas indicadas para sua conservação. Esta temperatura, habitualmente, não consta na rotulagem do produto. Contudo, para produtos importados que forem transportados em condições diversas daquelas indicadas para conservação, há a obrigatoriedade de que estes dados estejam contemplados na regularização do produto;
- Divergências de informações relativas à temperatura de conservação ou transporte do produto não validadas no processo de regularização ensejam irregularidade sanitária;
- Os estudos de estresse para validação da temperatura de conservação e transporte do produto devem ser apresentados no processo de regularização. Estes dados não são analisados no momento da anuência de importação.



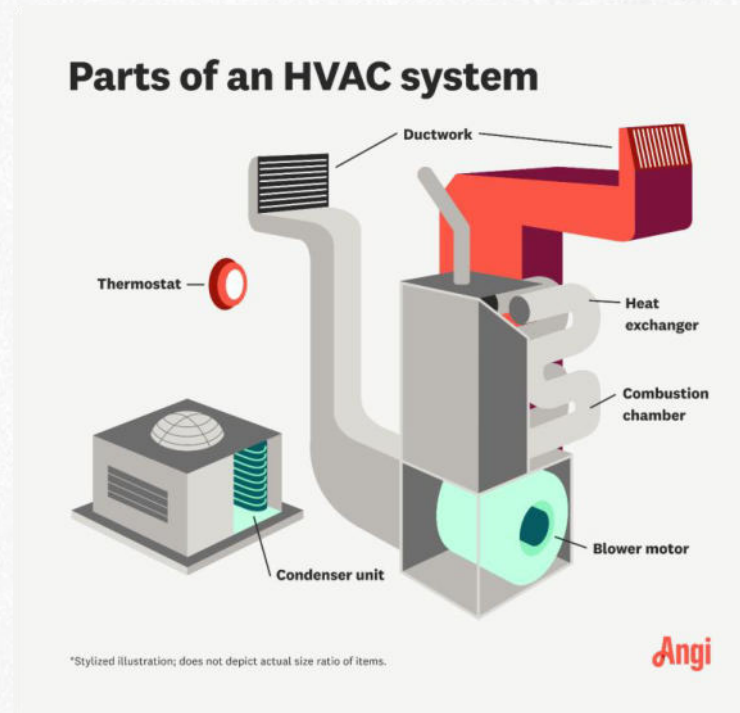
Exemplo: Validação de aquecimento, ventilação e sistemas de ar condicionado

- O sistema de aquecimento, ventilação e ar condicionado (HVAC) desempenha um papel importante na **proteção do produto, do pessoal e do meio ambiente.**
- Para todos os componentes, subsistemas ou parâmetros da instalação HVAC, os **parâmetros críticos e os parâmetros não críticos** devem ser determinados.
- Alguns dos parâmetros de um sistema HVAC típico que devem ser qualificados incluem:
 - ✓ temperatura e umidade ambiente;
 - ✓ quantidades de ar fornecido e de retorno;
 - ✓ pressão ambiente, taxa de renovação do ar, padrões de fluxo, contagem de partículas e taxas de limpeza;
 - ✓ velocidades de fluxo unidirecionais e testes de penetração de filtros HEPA



Exemplo: Validação de aquecimento, ventilação e sistemas de ar condicionado

- A validação deve envolver a configuração, balanceamento, ajuste e teste de todo o sistema HVAC, para garantir que o sistema atenda a todos os requisitos, conforme especificado na especificação de requisitos do usuário, e às capacidades especificadas pelo projetista ou desenvolvedor.
- Os **registros de instalação** do sistema devem fornecer evidências documentadas de todas as capacidades medidas do sistema.
- Os dados devem incluir itens como projeto e **medição** dos valores de fluxos de ar, fluxos de água, pressões do sistema e amperagens elétricas. Estes devem estar contidos nos manuais de operação e manutenção.
- As **tolerâncias aceitáveis** para todos os parâmetros do sistema devem ser especificadas antes de iniciar a instalação física.
- O **treinamento** deve ser fornecido ao pessoal após a instalação do sistema e deve incluir como realizar operação e manutenção.

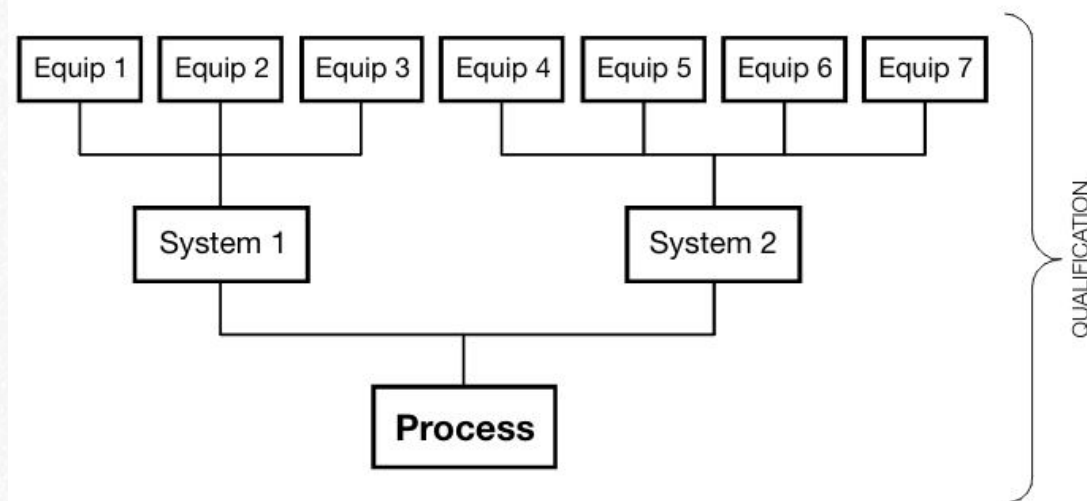


Exemplo: Validação de aquecimento, ventilação e sistemas de ar condicionado

- Os fabricantes devem **qualificar** os sistemas HVAC utilizando uma abordagem baseada no risco.
- A **qualificação do sistema** HVAC deve ser descrita em um plano diretor de validação (PMV).
- O plano diretor de validação deve definir a natureza e a extensão dos testes e os procedimentos e protocolos de teste a serem seguidos.
- As etapas da qualificação do sistema HVAC devem incluir **qualificação de projeto (DQ)**, **qualificação de instalação (IQ)**, **qualificação operacional (OQ)** e **qualificação de desempenho (PQ)**.
- Os parâmetros críticos e não críticos para todos os componentes, subsistemas e controles da instalação HVAC devem ser determinados por meio de uma **análise de risco**.
- Qualquer parâmetro que possa afetar a qualidade do produto farmacêutico deve ser considerado um **parâmetro crítico**.
- Todos os parâmetros críticos devem ser incluídos na **qualificação do processo**.

Figure 1

Qualification is a part of validation



Exemplo: Validação de aquecimento, ventilação e sistemas de ar condicionado

A **umidade do ambiente** onde o produto está exposto deve ser considerado um **parâmetro crítico** quando um produto sensível à umidade é sendo fabricado. Os sensores de umidade e o sistema de monitoramento de umidade devem, portanto, ser qualificados. O sistema de transferência de calor, secador químico ou umidificador a vapor, que produz o ar com umidade controlada, é posteriormente removido do produto e pode não exigir qualificação operacional

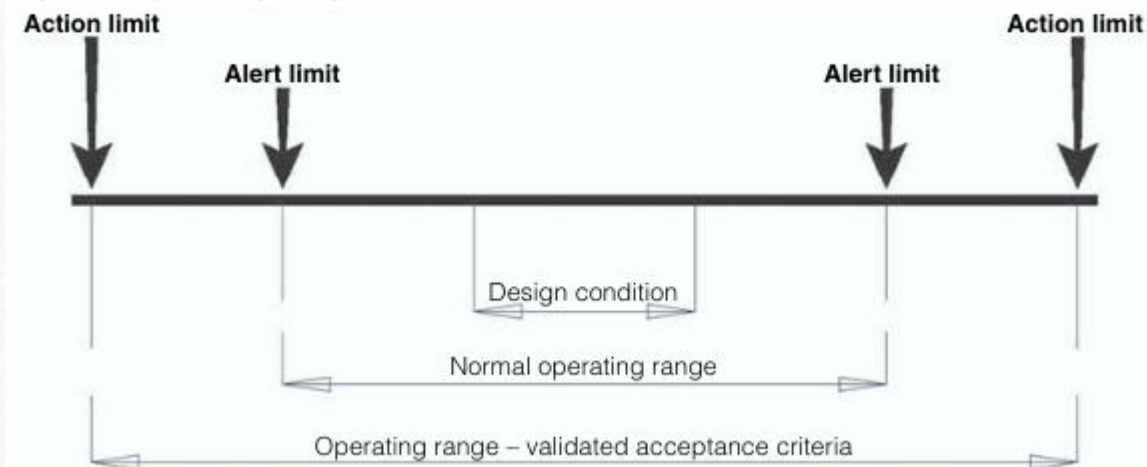
A **classificação de limpeza do ambiente** é um parâmetro crítico e, portanto, as taxas de troca de ar do ambiente e os filtros de ar particulado de alta eficiência (HEPA) devem ser parâmetros críticos e exigir qualificação. Itens como o ventilador que gera o fluxo de ar e os filtros primário e secundário são parâmetros não críticos e podem não exigir qualificação operacional

Exemplo: Validação de aquecimento, ventilação e sistemas de ar condicionado

- Sistemas e componentes não críticos devem estar sujeitos a boas práticas de engenharia (GEP) e podem não exigir necessariamente qualificação.
- O fabricante deve definir as condições de projeto, faixas normais de operação, faixas operacionais e limites de alerta e ação.
- Todos os parâmetros devem estar dentro da faixa de condições de projeto durante a qualificação operacional do sistema. As condições podem sair da faixa de projeto durante os procedimentos operacionais normais, mas devem permanecer dentro da faixa operacional.
- A requalificação periódica dos parâmetros deve ser feita regularmente, por ex. anualmente.
- A requalificação também deverá ser feita quando qualquer alteração, que possa afetar o desempenho do sistema, ocorrer
- Os tempos de limpeza normalmente estão relacionados ao tempo que leva para “limpar” a sala de uma condição para outra, por ex. a relação entre “em repouso”

Figure 2

System operating ranges



Validação dispositivos médicos (Artigo)

- O artigo propõe uma abordagem prática na forma de um modelo de design para validação que ilustra a relação básica entre **design**, **desenvolvimento e validação**, e uma série de táticas de design que foram formuladas para ajudar os designers a adotar uma abordagem mais proativa para validação durante o design.



Journal of Engineering Design

Publication details, including instructions for authors and subscription information:
<http://www.tandfonline.com/loi/cjen20>

A validation model for the medical devices industry

Karen Alexander & P. John Clarkson
Published online: 02 Aug 2010.

Karen Alexander & P. John Clarkson (2002) A validation model for the medical devices industry, *Journal of Engineering Design*, 13:3, 197-204,

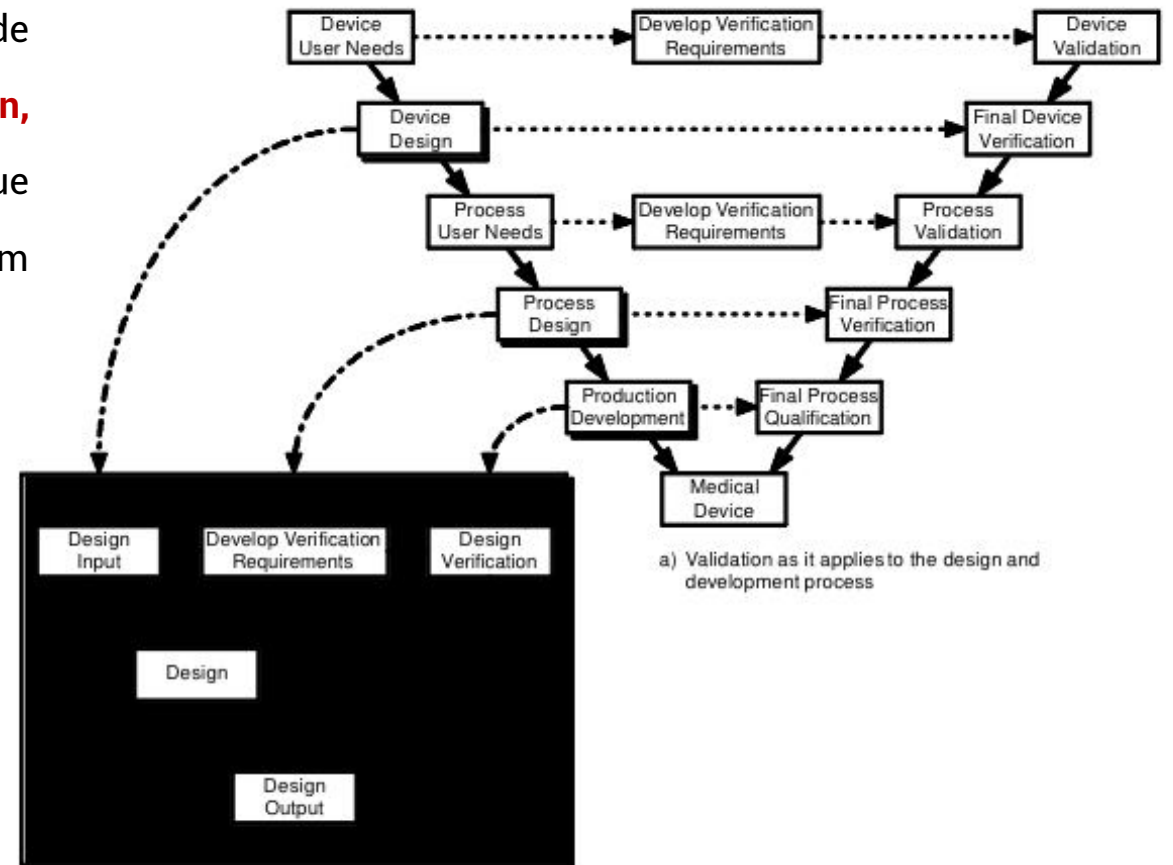


Figure 1. The Design for Validation V-model.

Validação de processos (medicamentos, termolábeis.....)

LIMPEZA

ARMAZENAGEM

DISTRIBUIÇÃO

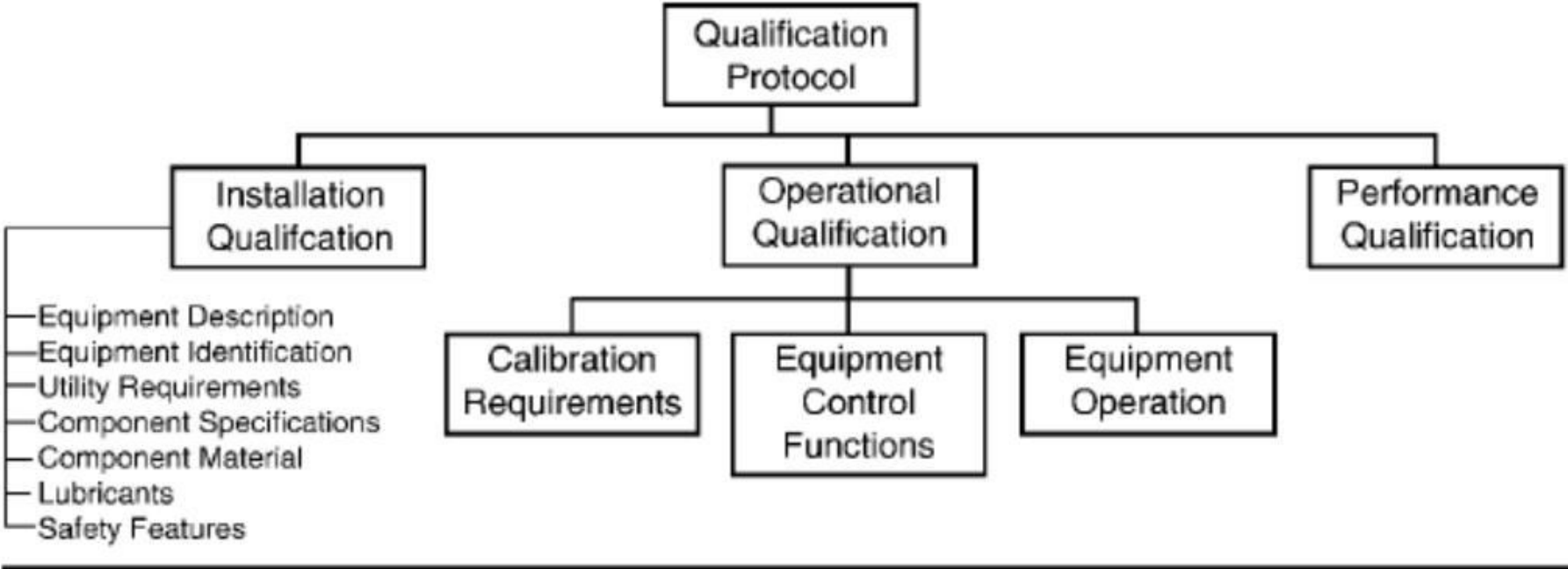
TRANSPORTE

SISTEMAS

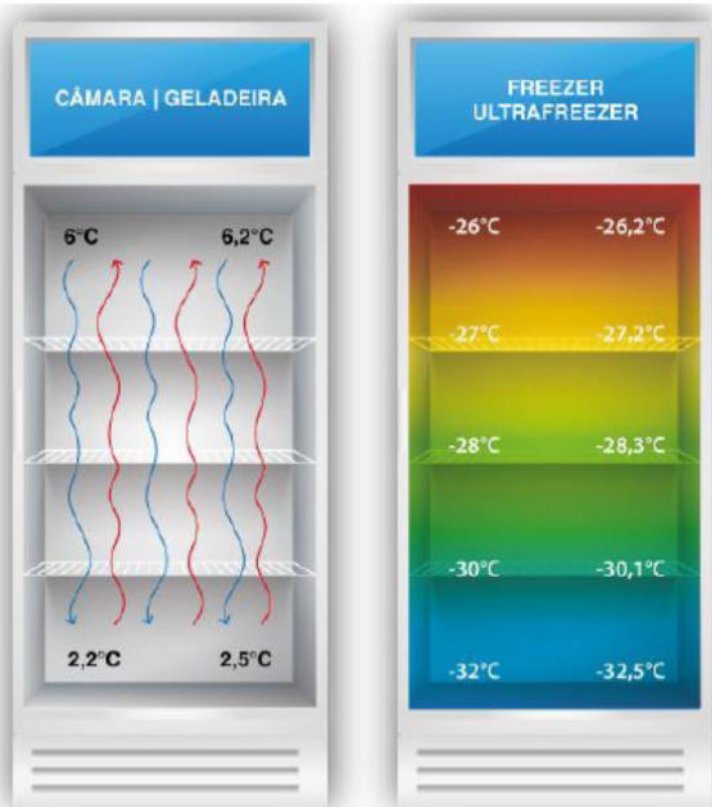


Qualificação de equipamentos (armazenagem)

Qualification Protocol Elements



Qualificação de equipamentos (armazenagem)



Estudo de Distribuição de Temperatura

Qtde de sensores, localização, tempo de coleta , etc

Estudo de Abertura de Porta

método, quanto tempo, o que coletar

Estudo de Queda de Energia

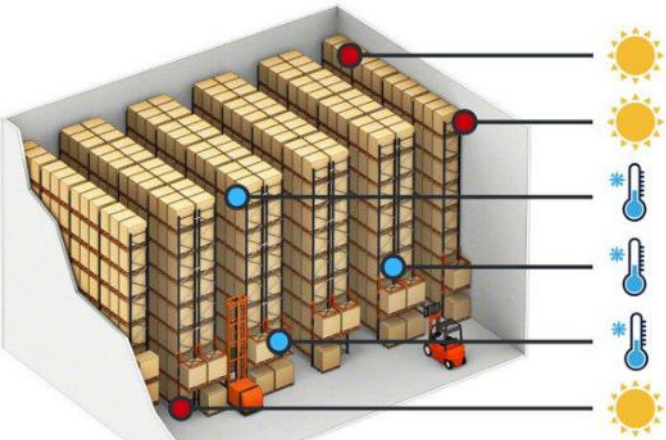
método, quanto tempo, o que coletar

Refrigerador

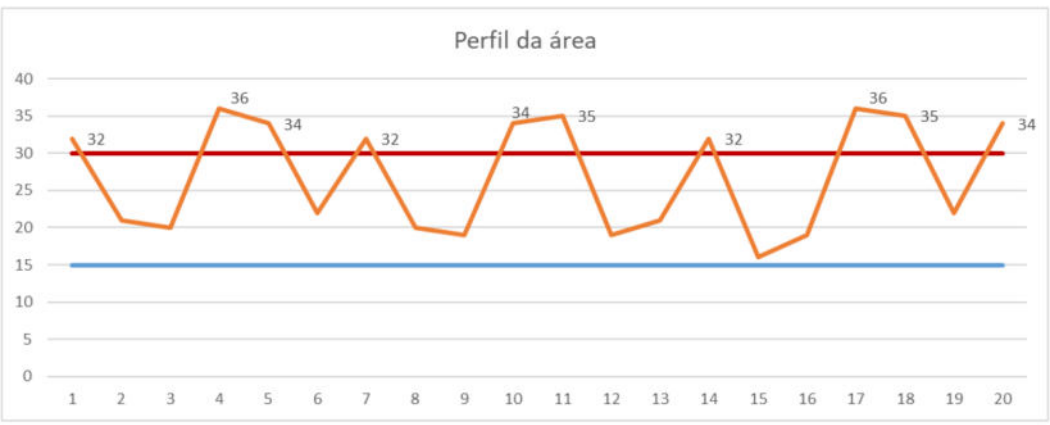
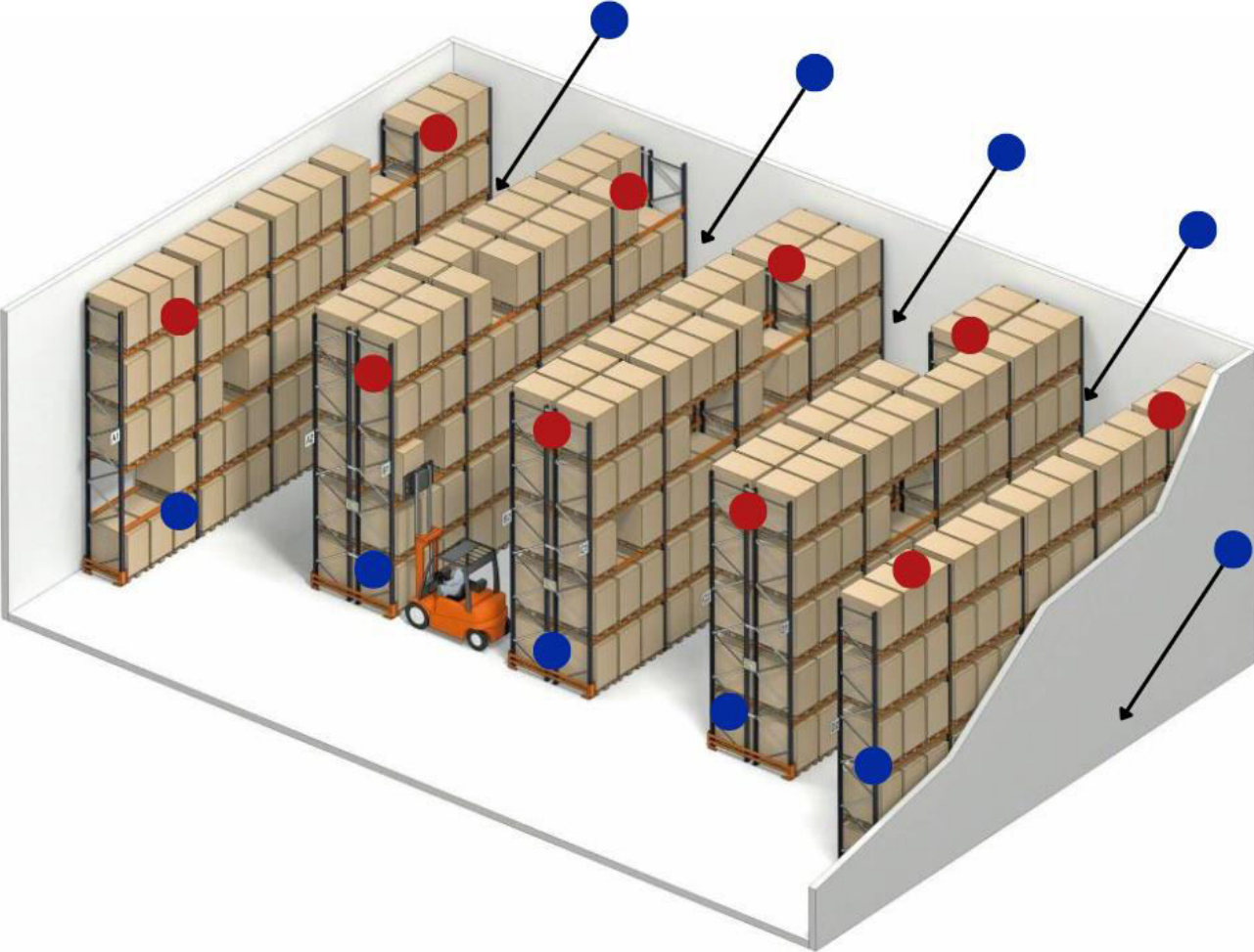
Utilizando como método a ABNT 16328

Anexo F: Procedimento para medições de temperatura em refrigeradores, congeladores e câmaras frias

Mapeamento áreas (armazenagem e distribuição)



Mapeamento Térmico



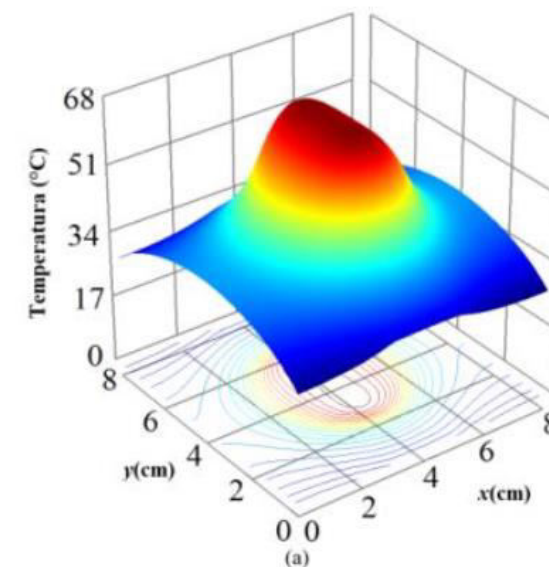
Qualificação áreas (armazenagem e distribuição)



Áreas de armazenamento

- ARMAZÉNS
- CENTROS DE DISTRIBUIÇÃO
- CENTROS LOGÍSTICOS
- CÂMARAS FRIAS
- ANTE-CÂMARAS
- SALAS REFRIGERADAS
- CONTAINERS REFRIGERADOS
- ENTRE OUTRAS INSTALAÇÕES

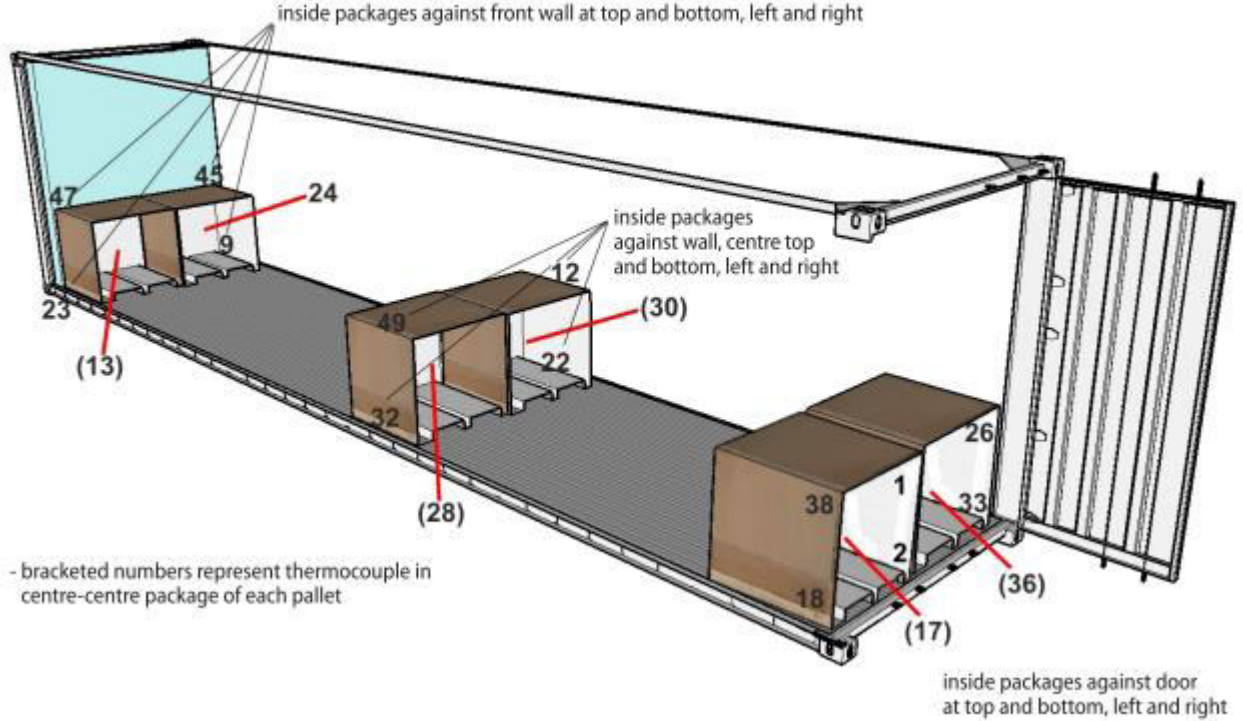
Technical supplement to
WHO Technical Report Series



Qualificação veículos refrigerados (transporte)



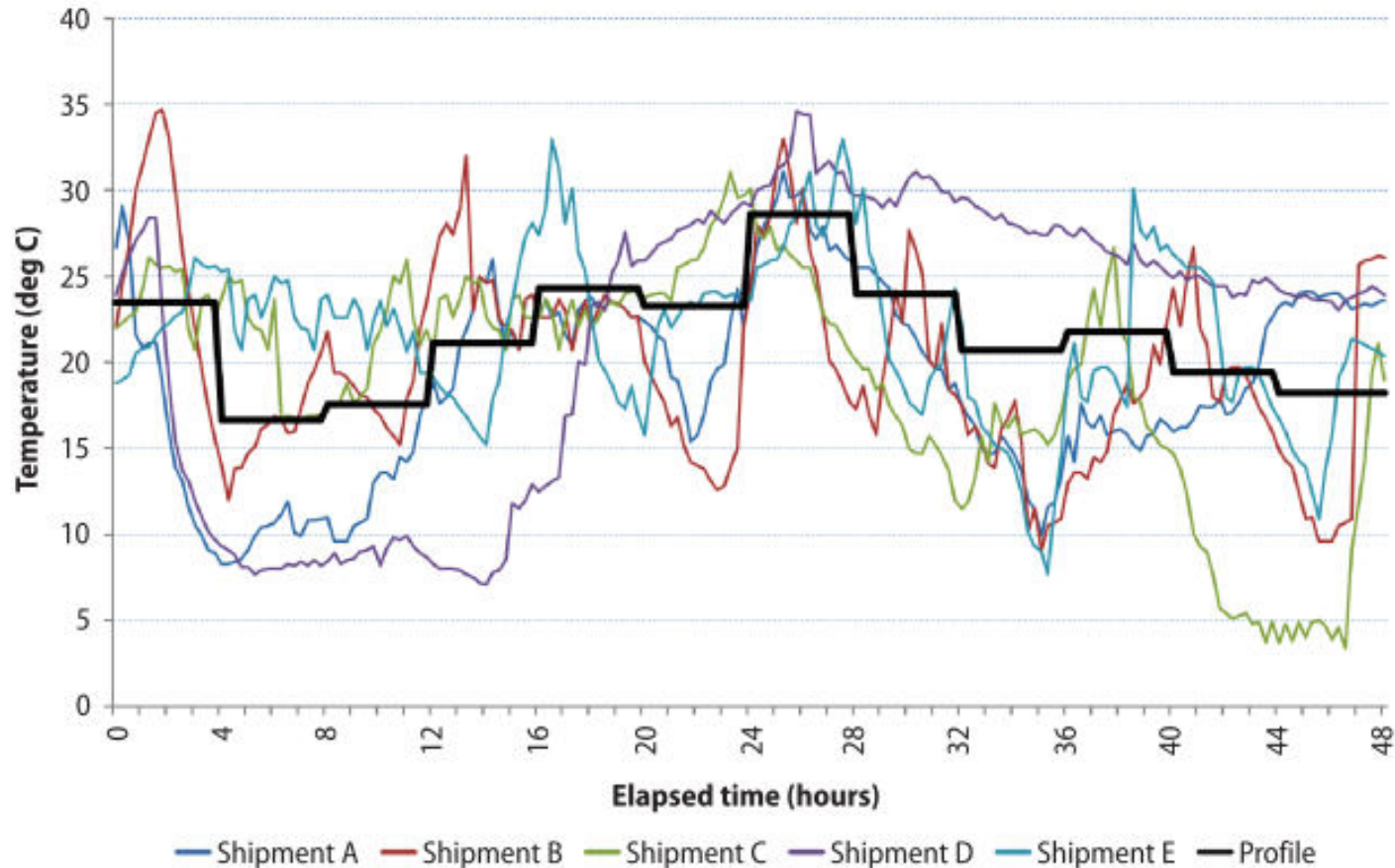
Figure A1.1
Example layout for monitoring a part loaded trailer



Source: Cambridge Refrigeration Technologies

Mapeamento de rotas (transporte)

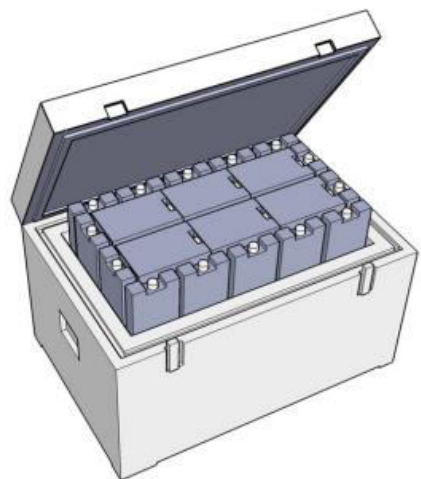
Figure 2
Superimposed step graph. Degree-hours = worst case



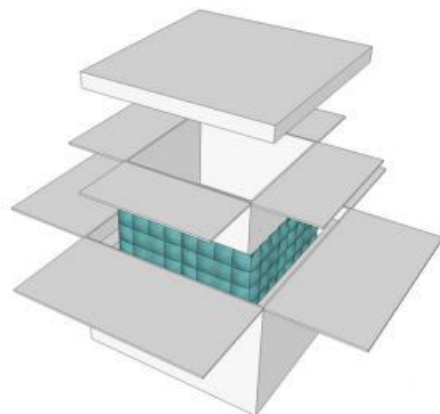
- Demonstrar o **perfil térmico** da rota que irá oferecer subsídio as medidas de controle ativo ou passivo que serão aplicadas aos sistemas de transporte;
- Entender como se comporta a **distribuição de temperatura** nas rotinas de entregas
- Revelar **fraquezas, riscos e tendências** dentro do sistema de transporte
- Compreender o **ambiente** através do qual um medicamento deve viajar é essencial para operações logísticas bem-sucedidas, para design de embalagens e para manter a qualidade do produto farmacêutico durante a distribuição externa.

Qualificação embalagens (distribuição e transporte)

Figure 1
Generic passive containers with coolant packs (WHO)



Reusable container



Disposable insulated carton



— Gel pack(s)

- Winter transport may require gel pack(s) to be conditioned from the refrigerator at +2 °C to +8 °C.
- Summer transport may require gel pack(s) to be conditioned from the freezer at -10 °C to -20 °C.
- Place gel packs on top of outer flexible ice blanket.

— Outer flexible ice blanket

- Condition in refrigerator at +2 °C to +8 °C.
- Wrap outer flexible ice blanket around vaccines and inner flexible ice blanket.

— Vaccine and temperature monitoring device

- Vaccines in refrigerator between +2 °C to +8 °C.
- Position maximum-minimum thermometer sensor inside a vaccine box.

— Inner flexible ice blanket

- Conditioned in refrigerator between +2 °C to +8 °C.
- Wrap inner flexible ice blanket around vaccines.

— Gel pack(s)

- Winter transport may require gel pack(s) to be conditioned from the refrigerator at +2 °C to +8 °C.
- Summer transport may require gel pack(s) to be conditioned from the freezer at -10 °C to -20 °C.
- Place gel packs on top of outer flexible ice blanket.

— Insulated hard sided container

- Pre-chill insulated container with gel packs from the freezer for a few hours or by placing the container in a refrigerator until a temperature between +2 °C to +8 °C is reached prior to placing vaccines into the container.

Metodologias (qualificações e mapeamentos)

Table A5.1
Titles of supplements and model guidance section to which each refers

Title	Section(s)
1. Selecting sites for storage facilities	Section 2
2. Design of storage facilities	Section 2 to 5
3. Estimating the capacity of storage facilities	Section 3.1 to 3.4
4. Security and fire protection in storage facilities	Section 3.7
5. Maintenance of storage facilities	Section 3.10
6. Temperature monitoring of storage areas	Section 4.5.2, 4.5.4
7. Qualification of temperature-controlled storage areas	Section 4.7
8. Temperature mapping of storage areas	Section 4.7

¹ <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf>

Table A5.1 continued

Title	Section(s)
9. Refrigeration equipment maintenance	Section 4.9
10. Checking the accuracy of temperature control and monitoring devices	Section 4.10
11. Qualification of refrigerated road vehicles	Section 6.4, 6.5
12. Temperature-controlled transport operations by road and by air	Section 6.5, 9
13. Qualification of shipping containers	Section 6.8.1 to 6.8.4
14. Transport route profiling qualification	Section 6.8.3, 6.8.4
15. Temperature and humidity monitoring systems for transport operations	Section 6.5, 9
16. Environmental management of refrigerant gases and refrigeration equipment	Section 10.2

Metodologias (qualificações e mapeamentos)

NORMA
BRASILEIRA

ABNT NBR
16328

Terceira edição
29.02.2024

**Esterilização de produtos para saúde —
Procedimento de ensaios para medição
de temperatura, pressão e umidade em
equipamentos**

*Sterilization of health products — Test procedure for measuring temperature,
pressure and humidity in equipment*

NORMA
BRASILEIRA

ABNT NBR
ISO
17665-1

Primeira edição
22.01.2010

Válida a partir de
22.02.2010

**Esterilização de produtos para saúde — Vapor
Parte 1: Requisitos para o desenvolvimento,
validação e controle de rotina nos processos de
esterilização de produtos para saúde**

*Sterilization of health care products — Moist heat
Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of
a sterilization process for medical devices*

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**GUIA PARA A QUALIFICAÇÃO DE TRANSPORTE DOS
PRODUTOS BIOLÓGICOS**

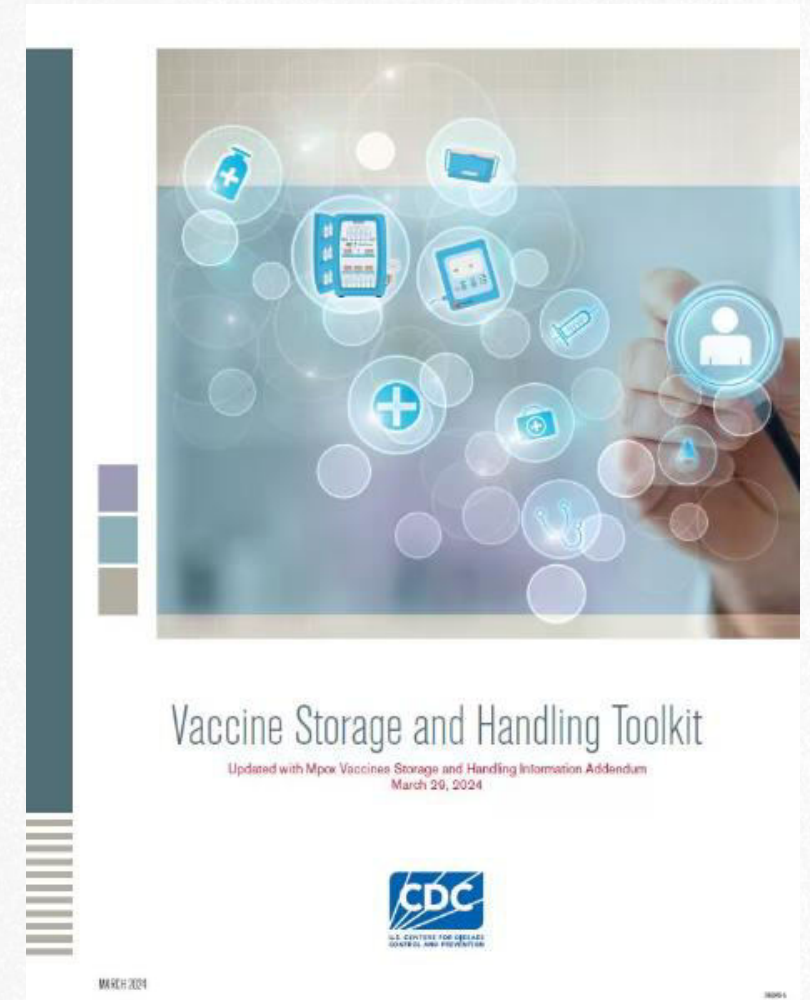
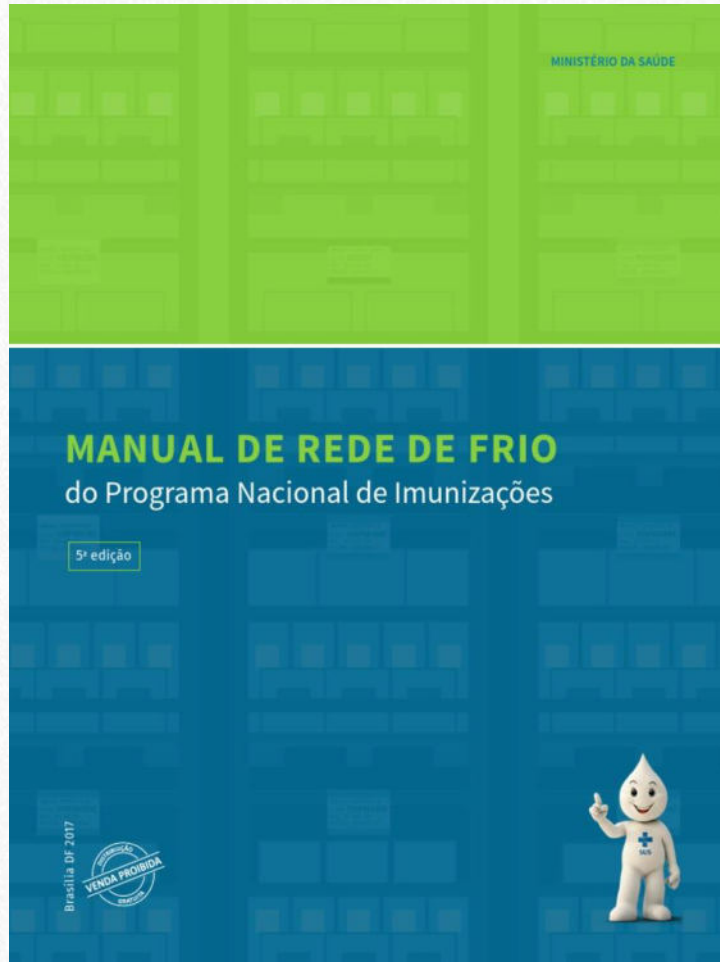
VIGENTE A PARTIR DE 12/04/2017

2017

GUIA Nº 02/2017 – Versão 02

MEDICAMENTOS

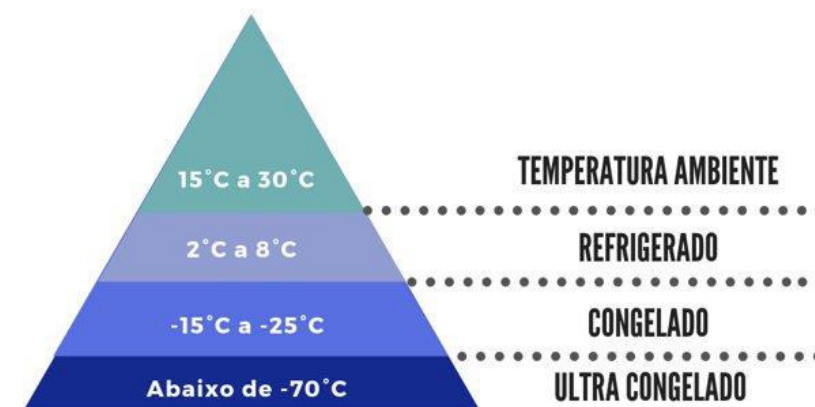
Metodologias (qualificações e mapeamentos)



Análise de risco no transporte

- O armazenamento e transporte adequados de medicamentos acabados são atividades críticas numa cadeia de abastecimento integrada. Estes medicamentos incluem, mas não estão limitados a pequenas moléculas sensíveis à temperatura, vacinas, produtos biológicos, biotecnológicos produtos, radio fármacos e produtos combinados.
- Os processos de armazenamento e transporte de um medicamento podem envolver movimentos complexos com diferenças na documentação, requisitos de tratamento e comunicação entre as diversas entidades ao longo da cadeia de abastecimento.
- Os controles ambientais desempenham um papel fundamental na manutenção da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos.
- **A temperatura é uma dos parâmetros mais importantes a serem controlados.**

As principais faixas de temperatura para cadeia fria

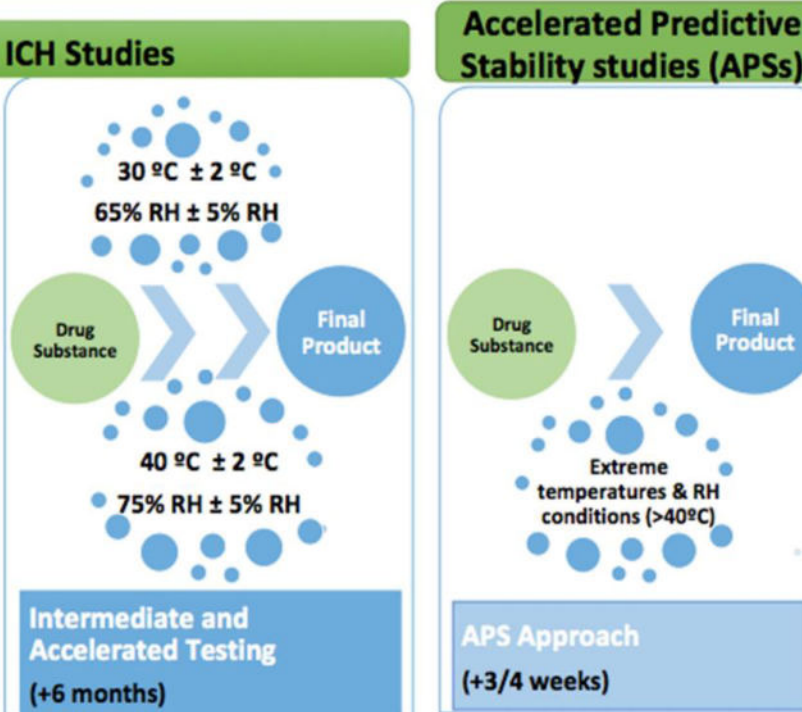
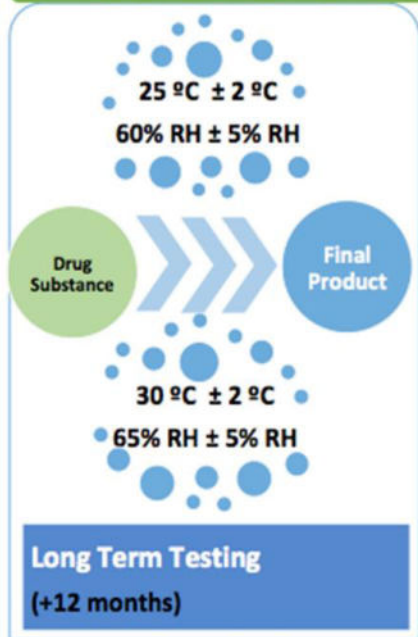


Análise de risco (excursões)

- As variações de temperatura fora das respectivas condições de armazenamento rotuladas, **por breves períodos, podem ser aceitáveis**, desde que existam dados de estabilidade e justificativas científicas/técnicas, demonstrando que a segurança, qualidade e eficácia do produto não são afetadas.

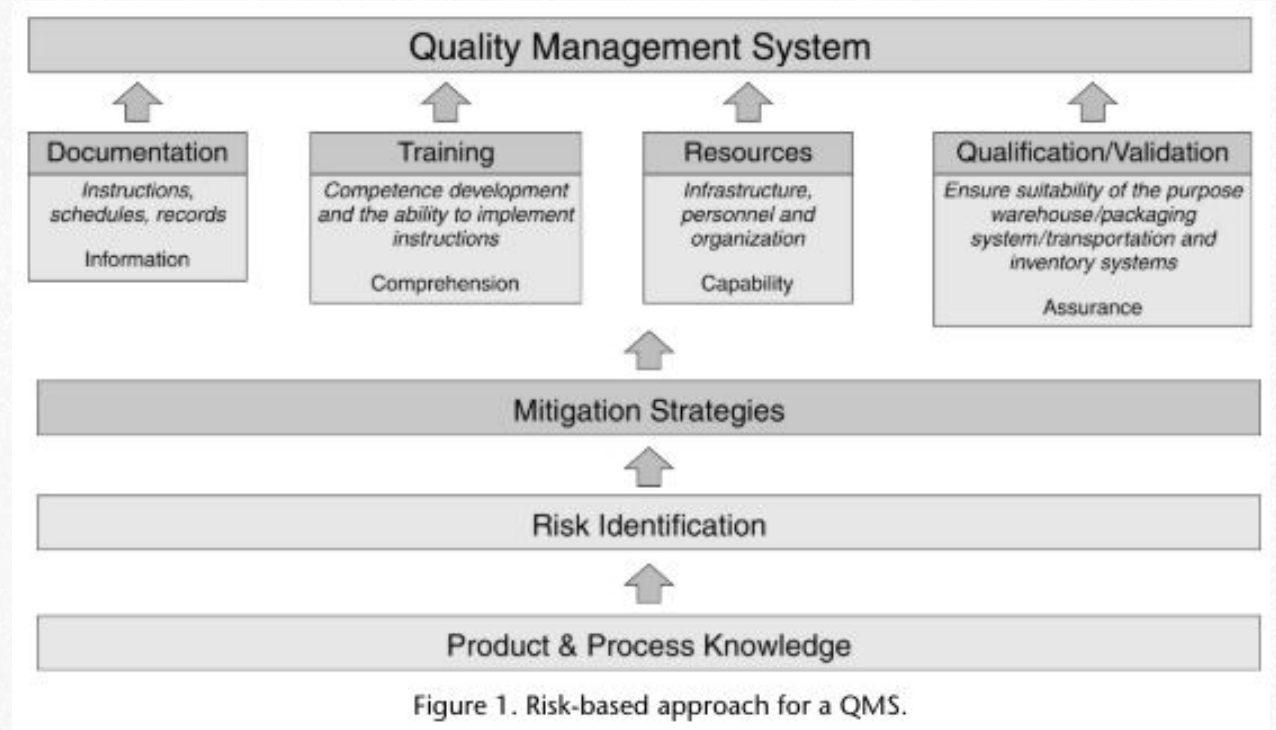
Industrially Fabricated Medicines

Conventional ICH Studies



Análise de risco (excursões)

- Para manter a qualidade original, todas as partes envolvidas no armazenamento e transporte de um produto acabado devem ter uma compreensão profunda **dos riscos de armazenamento e transporte** e ter estratégias de mitigação apropriadas para controlar esses riscos.
- A Figura ilustra a abordagem baseada no risco de um sistema de gestão da qualidade (SGQ) e representa como o conhecimento do produto e do processo facilita a identificação de riscos.



USP <1079 >

RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS

Análise de risco (Processo)

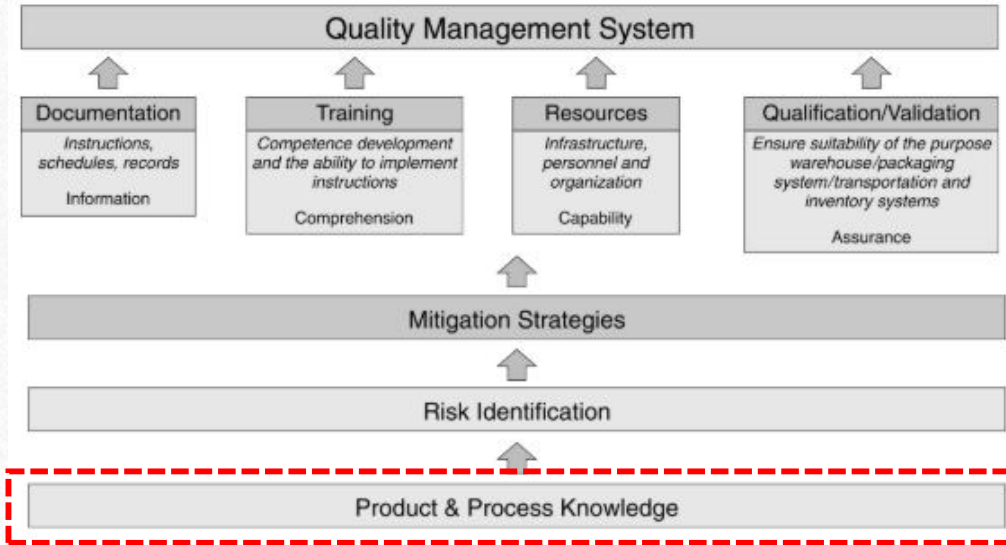


Figure 1. Risk-based approach for a QMS.

USP <1079 >

RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS

- O conhecimento do processo inclui, mas não está limitado ao seguinte: conhecimento dos parceiros da cadeia de abastecimento; modos físicos de transporte (aéreo, marítimo, ferroviário, rodoviário ou uma combinação de modos); rotas de transporte; e regulamentação nacional e internacional.
- A compreensão desses fatores ajuda uma organização a identificar os riscos associados.
- O mapeamento de processos é uma ferramenta útil para as organizações obterem maior compreensão de um determinado processo e/ou operação (por exemplo, seleção de faixa de transporte ou padrões de carga/descarga de armazéns e veículos).

Análise de risco (Identificação)

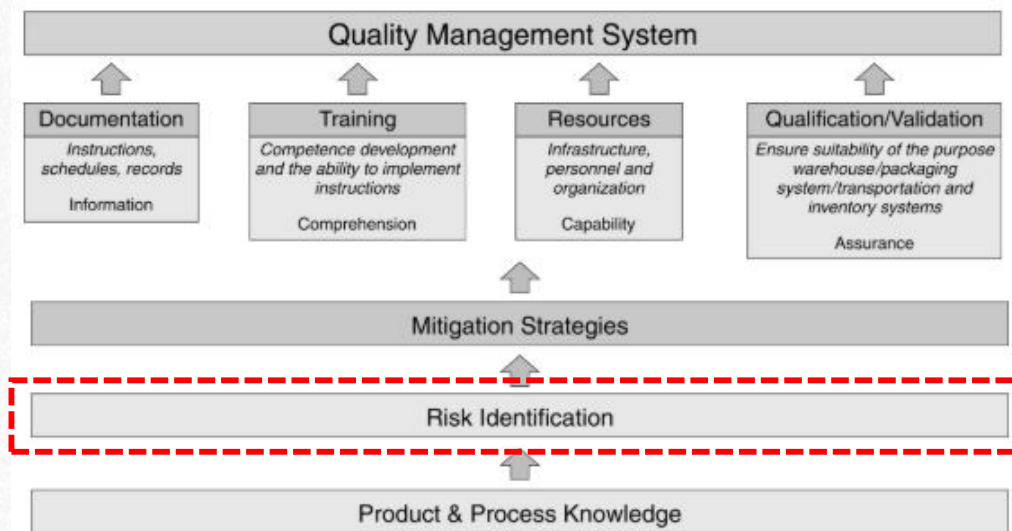


Figure 1. Risk-based approach for a QMS.

USP <1079 >

RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS

- A identificação de riscos é o uso sistemático de informações para identificar fontes potenciais de danos (perigos).
- As informações podem incluir dados históricos, análise teórica, opiniões informadas, conhecimento de produtos e processos e as preocupações das partes interessadas.
- A identificação do risco aborda a questão: **"O que pode dar errado?"**
- As estratégias de mitigação fazem parte do processo de controle de risco, especificamente redução de risco.
- A redução de riscos aborda a questão: **"O que pode ser feito para reduzir ou eliminar riscos?"**
- Desta maneira, a redução do risco pode incluir ações tomadas para mitigar a gravidade ou a probabilidade do dano.
- Processos que melhoram a detecção de perigos e riscos de qualidade também pode ser usado como parte de uma estratégia de controle de risco

Análise de risco (Identificação)

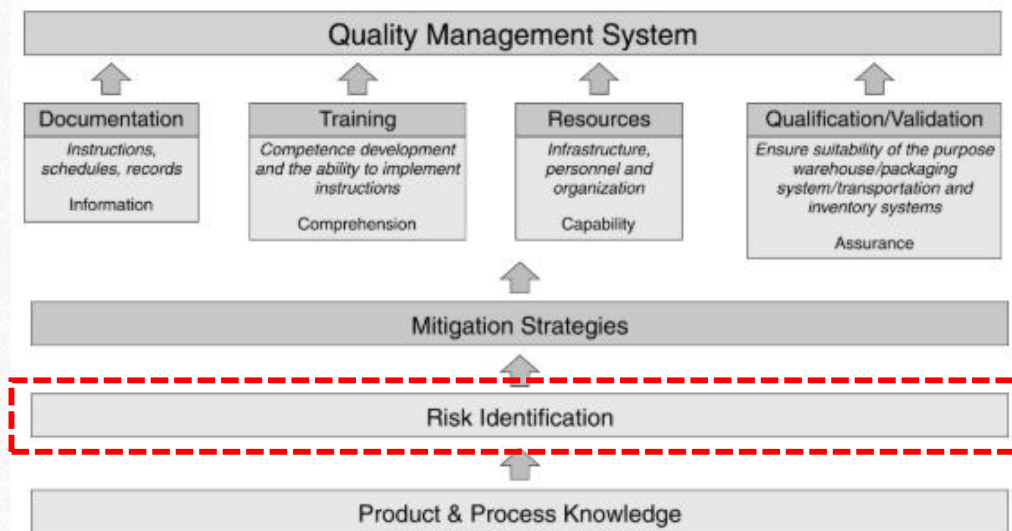


Figure 1. Risk-based approach for a QMS.

USP <1079 >

RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS



Análise de risco (Identificação)

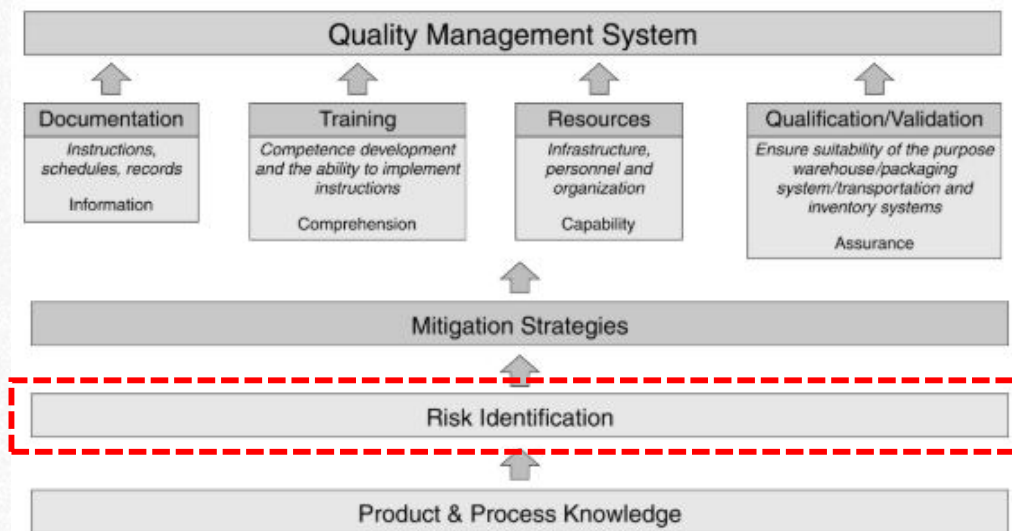


Figure 1. Risk-based approach for a QMS.

USP <1079 >

RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS



IEC 31010:2019

Risk management — Risk assessment techniques

Published (Edition 2, 2019)

B.1 Técnicas para obter pontos de vista

- Brainstorming
- Técnica Delphi
- Técnicas de grupo nominal
- Entrevistas
- Pesquisas

Identificação de riscos B.2 Técnicas para identificar riscos

- Lista de verificação
- FMEA/FMECA
- HAZOP
- Análise de cenários
- SWIFT

B.3 Técnicas para determinar fontes, causas e fatores de risco

- Abordagem cindinica
- Método Ishiwaka
- Análise de causa raiz

Avaliação de riscos

B.8 Técnicas para avaliar a significância do risco

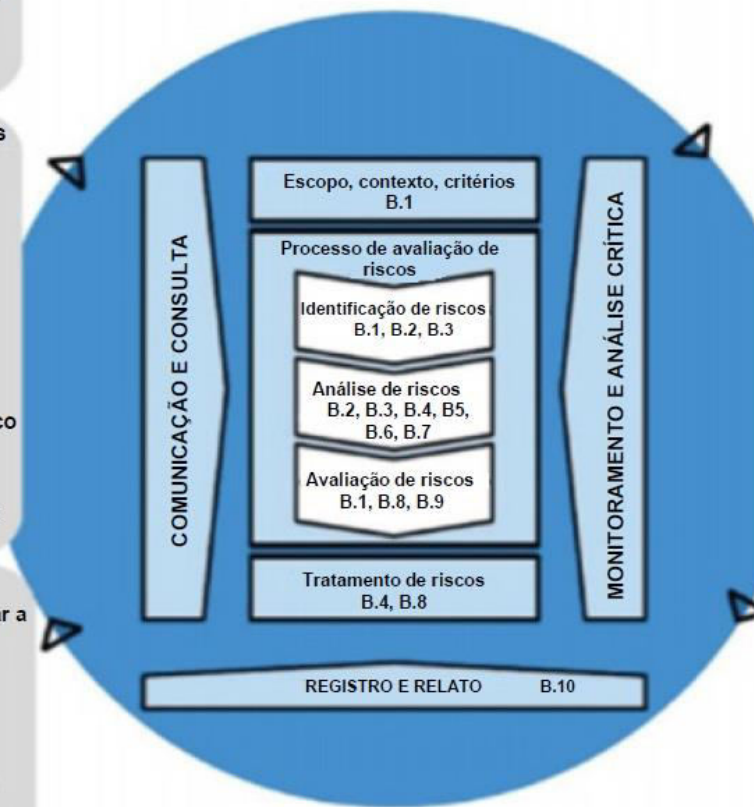
- ALARP/SFAIRP
- Diagrama F-N (Frequência-Número)
- Gráficos de Pareto
- Manutenção centrada em confiabilidade
- Índices de risco

B.9 Técnicas para selecionar entre opções

- Análise de custo-benefício
- Análise de árvore de decisões
- Teoria dos jogos
- Análise por multicritérios

B.10 Técnicas de registro e relato

- Registros de riscos
- Matriz de consequências
- Curva S
- Bow tie



Análise de riscos B.4 Técnicas de análise de controles

- Análise Bow tie
- APPCC
- LOPA

B.5 Técnicas para compreender consequências e probabilidades

- Análise bayesiana
- Redes bayesianas e diagramas de influência
- Análise de impacto nos negócios
- Análise de causa-consequência
- Análise de árvore de eventos
- Análise de árvore de falhas
- Análise de Markov

B.6 Técnicas para analisar dependências e interações

- Mapeamento causal
- Análise de impacto

B.7 Técnicas que fornecem uma medida do risco

- Processo de avaliação de risco toxicológico
- Análise de impacto de proteção de dados
- Valor em risco (VaR)
- Valor em risco condicional (CVaR)

Análise de risco (Exemplos)

Risco	Efeito	Estratégia de mitigação	Categoria de mitigação
Recebimento e Envio			
Receber produto adulterado, falsificado ou recolhido	Segurança do paciente; introdução na cadeia de abastecimento legítima de um produto que é potencialmente de baixa qualidade, ilegal ou falsificado	Quarentena Teste de controle de qualidade Impressões digitais de identificação da embalagem Notificar as autoridades reguladoras ou parceiros comerciais Qualificação de parceiros da cadeia de suprimentos e desempenho contínuo Qualificações	Documentação e treinamento
Receber produto que não foi pedido	Transação não correspondida (por exemplo, documentação errada ou dados de transação enviados); introdução na cadeia de abastecimento legítima de um produto que é potencialmente de baixa qualidade, ilegal ou falsificado	Siga o recebimento do POP	Documentação e treinamento
Falha no dispositivo de monitoramento de temperatura	Áreas frias ou quentes fora de alcance; variação da temperatura de armazenamento do produto; perda de produto	Dispositivos de monitoramento de backup com fonte de energia independente Siga o POP de manejo de excursões	Documentação e Recursos
Condições ambientais fora das especificações	Afeta a qualidade do produto, a integridade do produto e a segurança do paciente (por exemplo, congelamento de vacina ou produto biológico); perda de produto causando perda financeira	Qualificação de armazém, embalagem e transporte (mapeamento de temperatura) Identificação de armazenamento do produto	Qualificação e Validação, Treinamento e Documentação
	Áreas frias ou quentes fora de alcance; excursão de temperatura de armazenamento do produto perda de produto; Perda financeira; disponibilidade do produto para o paciente	Qualificação (mapeamento de temperatura) Programa de monitoramento de temperatura de armazenamento Fluxo de ar homogêneo Monitoramento e alarmes Siga o POP de manejo de excursões	Documentação, Recursos e Qualificação e Validação

Adaptado de USP <1079 >
RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS

Análise de risco (Exemplos)

Table 2. Mitigation Strategies Used by Organizations within Supply Chain (continued)

Applicable Mitigation Strategies	Role of Organization within Supply Chain					
	Manufactur- er	Wholesaler and Distributor	Pharmacy or Compound- ing Pharmacy	Hospital and Healthcare Provider	Broker	Logistics Service Pro- vider (LSP)
Documentation (Manuals, Procedures, Protocols, Records)						
Calibration	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Monitoring systems and alarms	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Appropriate number of personnel	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Organizational chart and job descriptions	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Qualification and Validation						
Temperature mapping	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Shipping packaging qualification	Yes	Yes	Yes	No ^a	No	No
Software validation (automated checking systems, inventory management system)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

USP <1079 > RISKS AND MITIGATION STRATEGIES FOR THE STORAGE AND TRANSPORTATION OF FINISHED DRUG PRODUCTS

Monitoramento

Supplement 15

Temperature and humidity monitoring systems for transport operations

Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011

Annex 9: Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products

This chart is designed for use with 30-day temperature recorders. Twice-daily temperatures are recorded on the chart, and the space below is used to record alarm events.

Temperature monitoring chart for temperature logger devices

Cold room/refrigerator number : ILR # 1 Start date: <dd/mm/yyyy> 03 Oct 2015 Key: FI = freeze indicator (status OK or X)
 Equipment model : MFR 123 Location: Erewhon HC

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
°C	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm	am	pm
+16																																
+15																																
+14																																
+13																																
+12																																
+11																																
+10																																
+9																																
+8																																
+7	x		x																													
+6		x	x																													
+5				x																												
+4					x	x		x																								
+3							x	x	x																							
+2									x																							
+1								x	x																							
0										x																						
-1											x	x																				
-2												x	x	x																		
-3																																
-4																																
-5																																
FI (X or OK)																																
≥4.8°C alarm	Once every 24 hours, enter high alarm status and maximum temperature recorded by the continuous temperature monitoring device																															
Alarm or OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Maximum °C	+7.5	+6.5	+6.3	+4.5	+5.2	+3.3	+3.0	+1.8	+0.2	-0.8	-0.5	+5.2	+5.4	+5.3	+6.1	+5.5	+6.1															
≤-0.5°C alarm	Once every 24 hours, enter low alarm status and minimum temperature recorded by the continuous temperature monitoring device																															
Alarm or OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	X	X	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	
Min °C	+5.8	+5.4	+4.8	+3.5	+3.6	+2.8	+1.7	+0.8	-0.5	-1.5	-1.3	+0.9	+3.5	+3.8	+3.6	+4.6	+3.9															
Initials:	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	

Province: Jazir Month: October
 District: District 9 Year: 2015
 Health centre: Erewhon Supervisor: AG
 Remarks: Thermostat incorreccted adjusted by temporary health worker. Corrected on 12 Oct

Monitoramento



WHO Vaccine Management Handbook
Module VMH-E2

WHO/IVB/15.04
ORIGINAL: ENGLISH
DISTRIBUTION: GENERAL

HOW TO MONITOR TEMPERATURES IN THE VACCINE SUPPLY CHAIN

July 2015

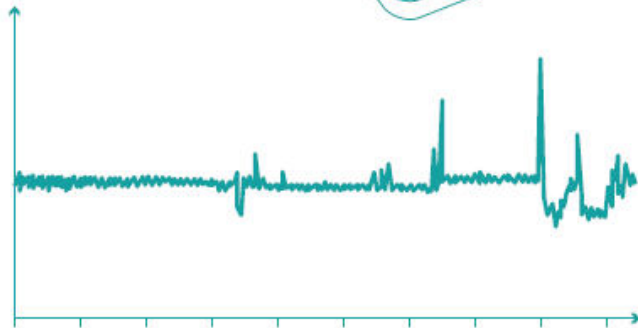
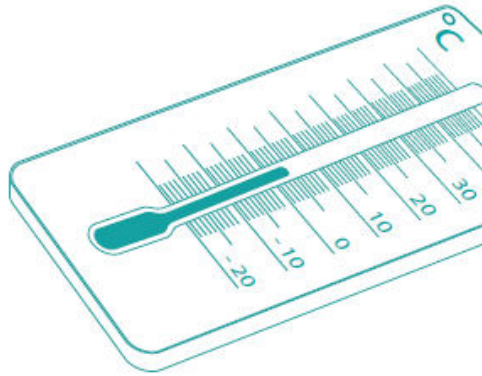


Figure 11. User programmable temperature loggers



Libero CB



Libero TI1



Libero CI



Libero CS



LogTag® TRIX 8



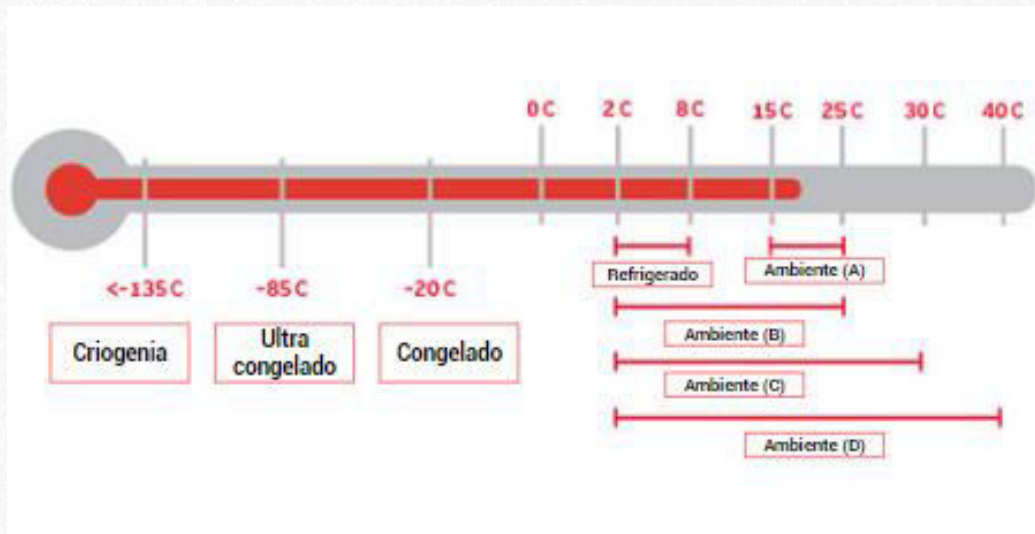
Sensitech TT4 USB Multi-Alarm
Monitor



DeltaTrak FlashLink.USB certified data logger

Calibração de instrumentos de medição

- A forma usual de caracterizar o desempenho metrológico de um sistema de medição é pelo procedimento denominado calibração.
- Através da calibração, é possível verificar de maneira efetiva como os valores indicados pelo sistema de medição se relacionam com o valor do mensurando.



Calibração (o que é?)

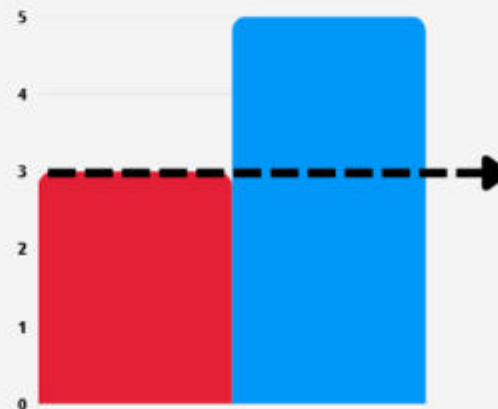
O que é **Calibração**



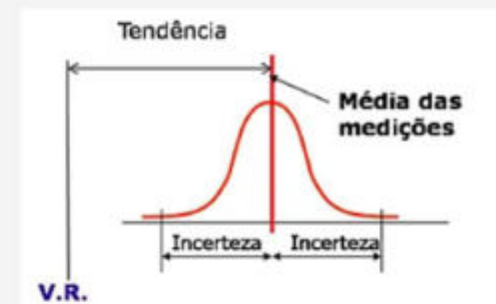
ITEM A SER
CALIBRASO



PADRÃO DE
REFERÊNCIA



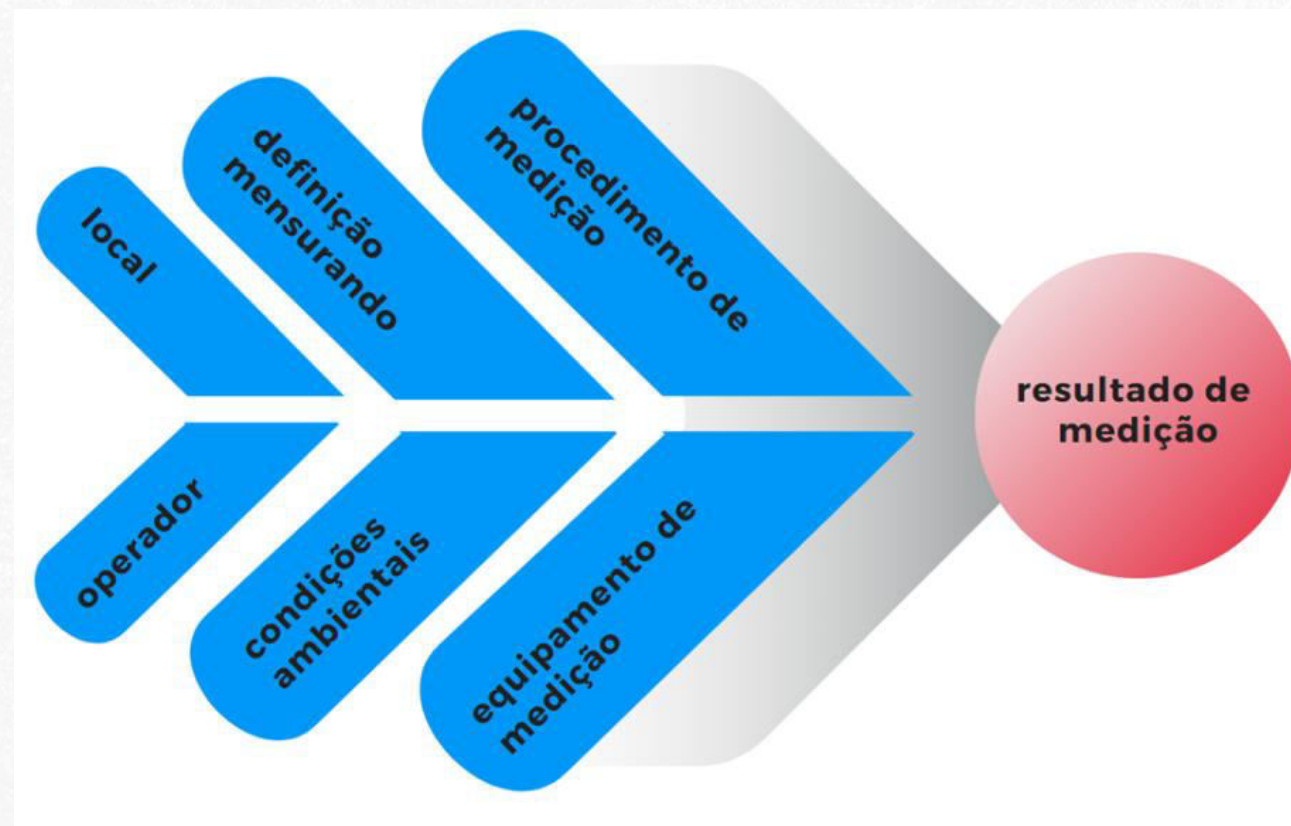
COMPARAÇÃO



ERRO DE
MEDIÇÃO +
INCERTEZA DE
MEDIÇÃO

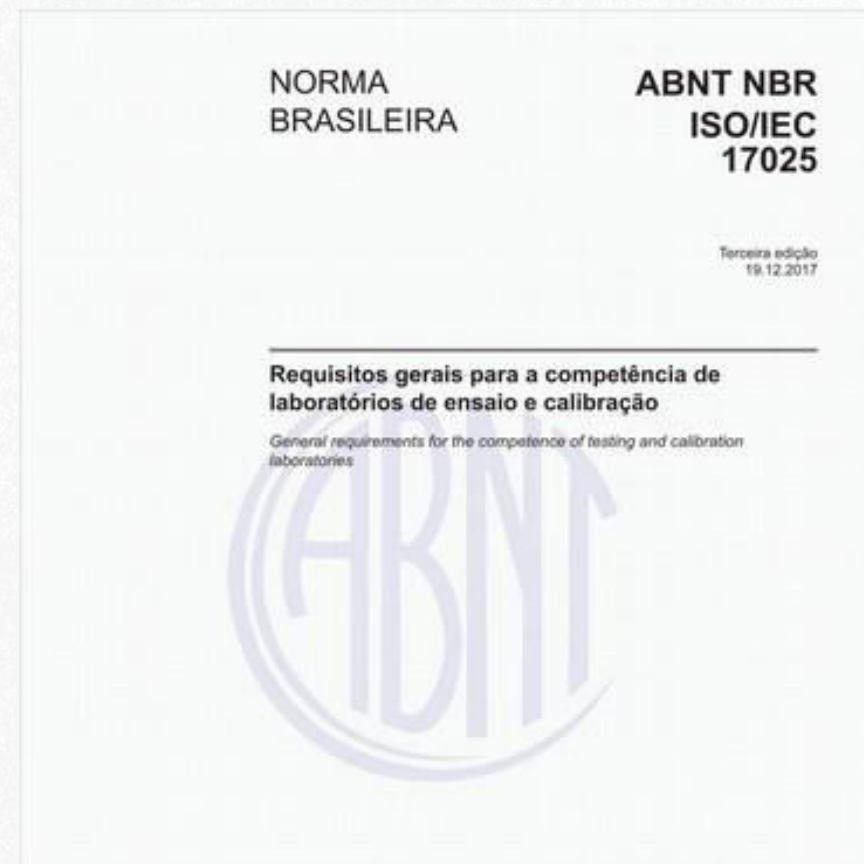
O processo de medição

- **Errar é inevitável em uma medição.**
- Por mais bem controladas que sejam as condições ambientais, por melhor que seja a qualidade do equipamento e por mais habilidoso que seja o operador, ainda assim, em maior ou menor grau, o erro de medição estará presente.
- As medições são realizadas para obter informações quantificadas e confiáveis sobre o nosso mundo. Os resultados de medições são conteúdo da informação, que são transferidos para pessoas ou sistemas de informação para comparação com requisitos



Resultado da calibração

- Os resultados de uma calibração devem ser relatados em um certificado de calibração.
- Os resultados das medições e suas respectivas incertezas de medição, entre outras informações devem ser apresentados no certificado.
- Os resultados devem ser claros e objetivos, não devendo gerar qualquer dúvida na interpretação.
- Um certificado de calibração sempre deve ser analisado para verificar o atendimento aos requisitos de medição.
- Sempre que um equipamento de medição foi ajustado os resultados obtidos antes e depois do ajuste devem ser apresentados.

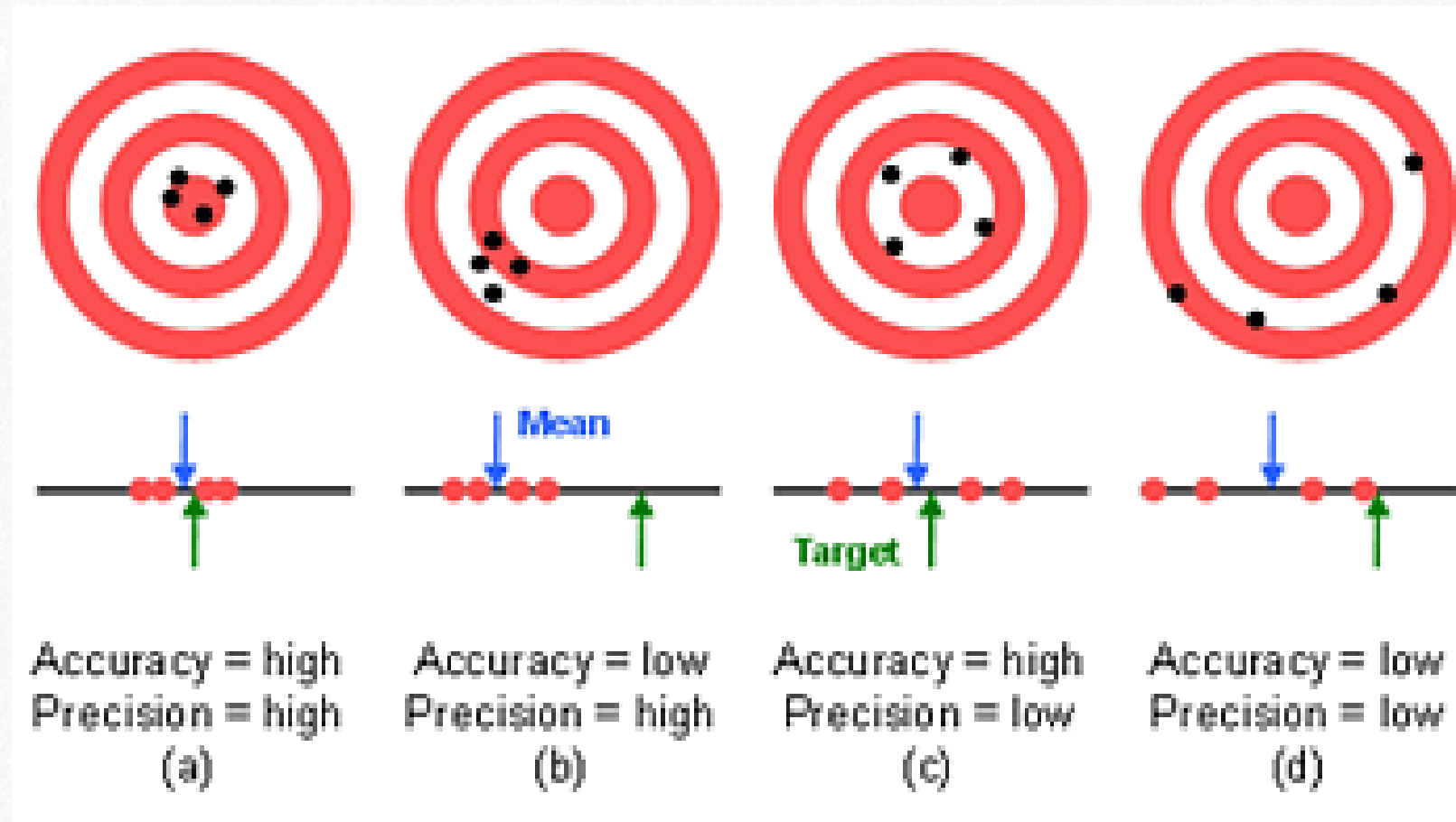


Onde calibrar ?

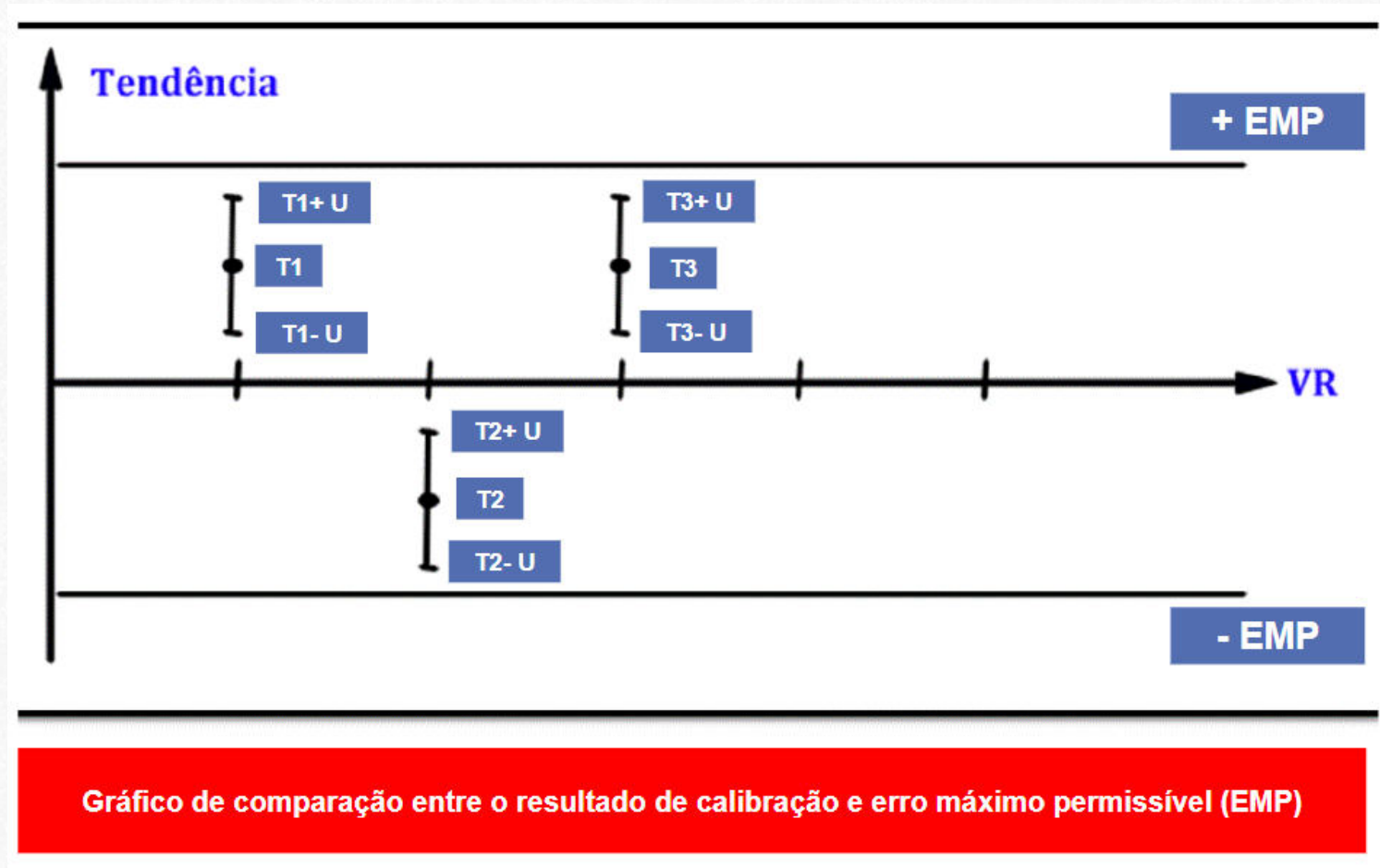
- No caso de empresas com seu sistema de gestão da qualidade em acordo com os requisitos das normas ISO9001 e ISO14001 não existe a necessidade de que o laboratório seja acreditado, somente a evidência da rastreabilidade das medições.
- Os padrões utilizados devem ser calibrados em laboratórios acreditados de forma a garantir a rastreabilidade das medições.



Por quê calibrar ?



Erro de medição e limites permissíveis



Erro de medição e limites permissíveis

- O erro máximo permissível é um requisito de medição fundamental para garantir a confiabilidade das medições e a comprovação metrológica de um processo de medição.
- Ao realizar uma calibração devemos sempre comparar seus resultados aos valores de erro máximo permissível definidos para evidenciar a adequação ao uso pretendido.

DICAS PARA DETERMINAR O ERRO MÁXIMO PERMISSÍVEL (EMP)

Uma fração da tolerância do processo.
Sendo o mínimo de $1/3$ da tolerância do processo.

OU

Conforme especificação de fabricantes.

OU

Conforme normas e regulamentos.

Analisando o certificado

- O armazenamento de vacinas é realizado a uma faixa de temperatura de (2 a 8) °C.
- Para a medição, foi utilizado um termômetro digital calibrado, com resolução 0,1°C.
- O EMP definido pelo cliente foi de 1°C

2. DADOS DO SISTEMA DE MEDIÇÃO CALIBRADO					
Instrumento:	Termômetro digital	Faixa de Indicação:	-50 a 200 °C		
Identificação:	AKTD34010	Resolução:	0,1 °C		
Número de Série:	AK150404556	Faixa de Calibração:	-10 a 150 °C		
Modelo:	AK08	Ordem de Serviço:	000531/2017		
Fabricante:	AKSO	Data da Calibração:	05/04/2017		
Localização:		Próxima Calibração:	30/04/2018		
3. CONDIÇÕES AMBIENTAIS					
Temperatura:			24,3 °C ±2°C	Umidade Relativa: 66,0% ±30%	
4. PADRÕES UTILIZADOS (RASTREABILIDADE DAS MEDIÇÕES)					
Código	Descrição	Certificado	Rastreabilidade		
PTT-0088	Termorresistência (Pt-100)	CR-04896/16	Const		
PTE-0093	Multicalibrador	R3725/3726.09.14	Pres		
5. PROCEDIMENTO					
A calibração foi realizada conforme procedimento IT.TEC.019 - Instrução técnica para temperatura (com sensor) por comparação com medidor de temperatura padrão e homogeneidade conhecida.					
6. RESULTADOS DA CALIBRAÇÃO					
Valor Medido ou Nominal (SMC) °C	Valor de Referência (SMP) °C	Tendência (instrumental) °C	Incerteza expandida °C	Fator de abrangência	Graus de liberdade
-9,70	-9,98	0,28	0,13		
20,50	20,24	0,36	0,13		
100,52	100,19	0,33	0,13		
150,56	150,17	0,39	0,14		

Equipamento aprovado e apto para uso no processo (data e assinatura do responsável)

0,28 + 0,13 = 0,41 < 1
0,36 + 0,13 = 0,49 < 1
0,33 + 0,13 = 0,46 < 1
0,39 + 0,14 = 0,53 < 1





Referências

- RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 751, DE 15 DE SETEMBRO DE 2022
- INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 47
- RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 430,
- RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 665
- RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 658
- <https://syntheticdrugs.unodc.org/syntheticdrugs/en/access/pharmaceutical/index.html>
- Biblioteca de medicamentos. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/medicamentos>
- Medicina SA <https://medicinasa.com.br/empresas-exportacao/>
- ANVISA. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/perguntasfrequenteproductosparasaude/conceitos-e-definicoes>
- Manual de Importação de Dispositivos Médicos: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras/guias-e-manuais/manual-de-importacao-de-dispositivo-medico.pdf/view>
- <https://boydbiomedical.com/articles/why-do-medical-devices-need-to-go-through-validation-before-going-to-market#:~:text=Medical%20device%20validation%20refers%20to,in%20which%20it%20was%20intended.>
- <https://www.tuvsud.com/en/-/media/global/pdf-files/whitepaper-report-e-books/tuvsud-process-validation-in-medical-devices.pdf?la=en&hash=E14C6A66302F1CCE052613C42A75AB9D>
- https://pbe-expert.com/wp-content/uploads/2018/04/WHO_TRS937_ANNEX4_VALIDATION.pdf
- Karen Alexander & P. John Clarkson (2002) A validation model for the medical devices industry, Journal of Engineering Design, 13:3, 197-204, DOI: 10.1080/09544820110108890
- Manual rede frio - https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rede_frio_programa_imunizacoes_5ed.pdf
- Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
- Pharmaceutical Equipment Validation: The Ultimate Qualification Guidebook , Phil Cloud , 1998

Referências

- Kumar, Bharat & Baldi, Ashish. (2015). Understanding industrial practices for pharmaceutical quality management-II, Process validation. Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals. 5. 812-824.
- Guideline on process validation for finished products information and data to be provided in regulatory submissions
- Eudralex Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
- Annex 4 Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles
- Excerpted USP-NF Standards Referenced in the USP COVID-19 Vaccine Handling Toolkit
- NBR16328 DE 02/2024 Esterilização de produtos para saúde – Procedimento de ensaios para medição de temperatura, pressão e umidade em equipamentos
- NBRISO17665-1 DE 01/2010 Esterilização de produtos para saúde - Vapor Parte 1: Requisitos para o desenvolvimento, validação e controle de rotina nos processos de esterilização de produtos para saúde
- Guia para a Qualificação de Transporte dos Produtos Biológicos
- NISTIR 7900 Thermal Analysis of a Small Pharmaceutical Refrigerator for Vaccine Storage
- Vaccine Storage and Handling Toolkit, Centers for Disease Control.
- Vaccine Management Handbook: How to monitor temperatures in the vaccine supply chain
- INMETRO. Vocabulário Internacional de Metrologia: Conceitos fundamentais e gerais e termos associados. 2012. 94p;
- Bastos, N. A calibração e a gestão metrológica na indústria, sua importância e viabilidade técnica. Enqualab 2012;
- Albertazzi G. Jr., A. Fundamentos de Metrologia Científica e Industrial. 2012. 408p;