

escrito POP/MAN/134, revisão 08 foi alterado, de forma a contemplar na planilha o esquema de troca de todos os tipos de filtros utilizados nas diferentes linhas. Os pré filtros plissados correspondentes ao 1º estágio de filtração instalados nas áreas de sólidos, semissólidos e líquidos são trocados mensalmente. Os filtros absolutos correspondentes ao 2º estágio de filtração instalados nas áreas de sólidos, semissólidos e líquidos são trocados anualmente mediante verificação do diferencial de pressão.

No decorrer da inspeção foram verificados os registros das trocas de filtros que comprovam que o referido procedimento está sendo cumprido.

7-3 Temperatura e Umidade Relativa

O procedimento escrito POP/GER/128, revisão 26 – “Monitoramento de Temperatura e Umidade Relativa do Ar”, de 09/02/2018, estabelece as especificações de temperatura e umidade das áreas produtivas e de armazenamento e define os limites de alerta e de ação.

O procedimento estabelece, entre outros pontos, que devem ser registrados os monitoramentos de temperatura e umidade diariamente, inclusive aos domingos e feriados caso haja produção no setor. Cada setor deve enviar os registros de monitoramento mensalmente para a Garantia de Qualidade, que são avaliados e arquivados pelo período de 5 anos. Mensalmente, é realizada análise de tendência das medições realizadas nos termohigrômetros do almoxarifado de recebimento, almoxarifado de expedição e das áreas produtivas.

Há instrução de uso dos termohigrômetros e instruções para preenchimento da planilha de registro de monitoramento de temperatura e umidade. Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à verificação somente dos parâmetros do momento de temperatura e umidade relativa, o referido procedimento foi alterado de forma a contemplar também os registros das máximas e mínimas.

No decorrer da inspeção foram analisadas as “Planilhas de Monitoramento de Umidade e Temperatura”, referentes aos meses de Dezembro de 2017 a Fevereiro de 2018 do Almoxarifado de Recebimento e Almoxarifado de Expedição.

Observado que há leitura de Umidade Relativa e Temperatura do momento no início do dia (7:00 às 12:00hs), no meio do dia (12:00hs às 17:00hs) e no final do dia (17:00hs 01:30hs), onde faz-se também a leitura de Temperatura e Umidade Relativa mínima e máxima. Conforme verificado nas planilhas as Temperaturas e Umidades Relativas permaneceram dentro dos requisitos pré-estabelecidos.

São estabelecidas as seguintes faixas de temperaturas e de umidades relativa:

- T=15°C a 30°C - embalagem secundária, semissólidos, revestimento, almoxarifado e expedição);
- T= 15°C a 25°C - embalagem primária, sólidos, líquidos, injetáveis, pesagem, (AC e salas), amostragem, sala de ambiente controlado.
- UR= 35% a 75%, - embalagem secundária, embalagem primária, revestimento, pesagem corredores e AC, amostragem corredores e AC.
- UR= 35% a 50% - sólidos, salas de pesagem, salas de amostragem.
- UR= 35% a 55% - injetáveis.
- UR= 35% a 80% - almoxarifado, expedição e sala de ambientes controlados.

Não se aplica a UR – líquidos, semissólidos, revestimento (preparação).

7-4 Monitoramento Ambiental

O procedimento escrito POP/LAB/045, revisão 16 - “Monitoramento Microbiológico das Áreas Produtivas e do Laboratório de Microbiologia”, de 19/02/2018, estabelece as diretrizes para realização do monitoramento ambiental das áreas produtivas e do laboratório microbiológico, bem como o monitoramento de pessoal, a fim de controlar os microrganismos vivos e partículas não viáveis presentes no ambiente e garantir a efetividade do sistema de sanitização e desinfecção dos locais.

O procedimento escrito define a realização do monitoramento das partículas viáveis e não viáveis das áreas em funcionamento ou ao final da operação, com amostragem de paredes, piso, vestimenta (braço/tórax), equipamentos e luvas. O monitoramento de partículas não viáveis é feito com as áreas em repouso com frequência semestral, durante a certificação da área.

O procedimento prevê a avaliação mensal dos resultados do monitoramento para determinação de tendências dos níveis de contaminação, sendo emitido um relatório.

O monitoramento de partículas viáveis pode ser realizado pela técnica de sedimentação (exposição de placas) ou pela técnica de impactação (amostrador de ar).

A frequência do monitoramento em cada área, os pontos de amostragem e os critérios de aceitação, com seus respectivos limites de alerta de ação, são descritos em tabela anexa ao procedimento. Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior de que não havia definição dos locais de exposição de placas, o referido procedimento foi alterado e complementado de forma que os pontos previstos em cada área estão definidos nas plantas dos setores, anexas ao procedimento.

- Estudos das cepas "in house":

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente a não identificação de cepas "in house" isoladas através do monitoramento ambiental, foi emitido o Protocolo de Estudo para Identificação das Cepas PEIC.001.17 – Isolamento de microrganismos pela técnica de semeadura", aprovado em 13/11/2017, com o objetivo de se isolar e identificar as cepas mais frequentes no monitoramento ambiental da área produtiva, para serem utilizadas nos testes de promoção de crescimento, estudos de validações e para conhecimento da microbiota presente na área produtiva.

O documento definiu a realização da identificação dos microrganismos semestralmente para verificação da hipótese de alteração das cepas mais frequentes no monitoramento ambiental, com resultados documentados através de um relatório emitido ao final de cada estudo.

Ressalta-se que a identificação dos microrganismos negativos e positivos é feita conforme metodologia 10148 "Identificação de microrganismo por BBL Crystal" utilizando o "kit" adequado de acordo com o gram de cada cultura. O estudo foi realizado e documentado através do "Relatório de estudo para identificação das cepas" REIC.001.17, aprovado em 06/12/2017.

Foram utilizados 04 monitoramentos ambientais em dias alternados (dias 14/11/2017, 16/11/2017, 21/11/2017 e 23/11/2017) de toda área produtiva (setores de sólidos, líquidos e semissólidos), utilizando placas de sedimentação (exposição por 04 horas), placas de contato (parede, porta, piso, tórax, braço, luva e fluxo) e hastes flexíveis. Após o período de incubação das placas, as colônias foram identificadas e foram selecionados os microrganismos mais constantes, sendo concluído que o gênero *Micrococcus* é o mais comum. A *Micrococcus luteus* foi considerada a cepa mais frequente na área produtiva, sendo preconizada sua manutenção junto ao estoque de cepas padrão.

8. AMOSTRAGEM, ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DE MATERIAIS/PRODUTOS

8-1 Amostragem

A amostragem de matérias-primas é realizada em área dedicada, anexa ao almoxarifado, que conta com sala de amostragem, antecâmara para entrada/saída do funcionário com banco de aço inoxidável utilizado como barreira e antecâmara para entrada/saída de matéria-prima.

A sala de amostragem conta com balança com capacidade para 2 kg, instalada sob equipamento de fluxo laminar.

A sala de amostragem possui pressão positiva em relação às antecâmaras, que por sua vez têm pressão positiva em relação à área externa.

O procedimento operacional padrão escrito POP/LAB/003, revisão 18 - "Amostragem, Análise e Liberação de Matéria

Prima", de 02/03/2018, estabelece os EPs a serem utilizados pelo responsável pela amostragem e estabelece que antes de realizar a amostragem o funcionário do Controle de Qualidade deve verificar no sistema informatizado a quantidade a ser amostrada, realizar a limpeza externa dos volumes e encaminhá-los para sala de amostragem, com abertura dos mesmos sob o fluxo laminar.

O POP define ainda o preenchimento do "Check List de Amostragem" – Anexo I, onde constam: nome da matéria-prima, número de lote Ativus, número de lote fornecedor/fabricante, nome do fornecedor e do fabricante, tipo de material (ativo ou excipiente), além da verificação se a sala está identificada para amostragem, entre outros. O POP preconiza que as amostras devem ser acondicionadas em recipiente estéril quando for destinada à análise microbiológica e em recipientes limpos quando destinados à análise físico-química. Cada volume amostrado deve ser identificado com etiqueta de amostragem indicando a data da amostragem e assinatura de quem amostrou.

No decorrer da inspeção foi constatado que o procedimento de amostragem estava disponível no setor.

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, de que não estava previsto em procedimento a utilização de amostradores de profundidade, foi emitido o procedimento escrito POP/LAB/303, revisão 00 - "Instruções de Uso, Limpeza e Assepsia do Amostrador de Matérias-Primas, de 20/02/2018, que prevê a utilização dos amostradores de profundidade na amostragem de matérias-primas e define critérios para limpeza e assepsia adequada dos mesmos após o uso.

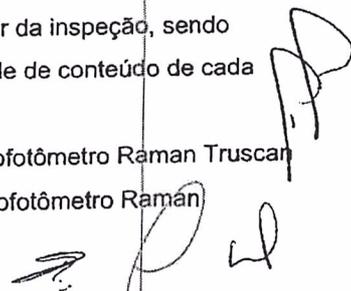
O procedimento estabelece a utilização de amostradores de profundidade sempre que houver a necessidade de amostragem de matéria-prima sólida acondicionada em recipiente que requeira amostragem em profundidade, compatível com o tipo de utensílio. Define também que deve ser utilizado um amostrador de profundidade para cada lote de matéria-prima.

Considerando a não conformidade apontada no relatório anterior referente a não realização do teste de identificação em todos os volumes de matérias-primas, foi emitido o Formulário de Desvio nº 299DI/17-A em 07/11/2018 e após investigação da ocorrência foram tomadas as seguintes providências:

- todas as matérias-primas foram revisadas e as que não tinham sido submetidas à amostragem em 100% dos volumes tiveram o "status" alterado para quarentena;
- foram realizados testes de identificação em 100% dos volumes conforme especificação e metodologia;
- o procedimento escrito POP/LAB/003- "Amostragem, Análise e Liberação de Matéria-Prima" foi revisto e alterado e passou a contemplar a técnica do Raman portátil, com referência à lista de matérias-primas, quantidade a ser amostrada e tipo de teste utilizado para identificação de 100% dos volumes;
- os operadores envolvidos foram treinados no POP/LAB/003 "Amostragem, Análise e Liberação de Matéria-Prima", após a revisão;
- foi disponibilizada no local a lista impressa com a quantidade a ser amostrada e o tipo de análise a ser realizada;
- o procedimento escrito POP/LAB/111 "Operação do Espectrofotômetro Raman Truscan GP" foi revisado e alterado de forma a contemplar a referência ao procedimento de amostragem;
- os operadores envolvidos foram treinados no POP/LAB/111 "Operação do Espectrofotômetro Raman Truscan GP", após a revisão.

Todas as ações propostas foram adequadamente implantadas, conforme verificado no decorrer da inspeção, sendo constatado que estão sendo tomadas todas as medidas adequadas para assegurar a identidade de conteúdo de cada recipiente de matéria-prima.

O procedimento operacional padrão escrito POP/LAB/111, revisão 01 – "Operação do Espectrofotômetro Raman Truscan GP", de 12/01/2018, estabelece diretrizes para operação, manuseio e conservação do Espectrofotômetro Raman



Truscan GP.

Anexo ao procedimento encontra-se a lista das matérias-primas que são submetidas à identificação através do Espectrofotômetro Raman Truscan GP: Ácido Cítrico, Açúcar refinado, Álcool etílico 99,5%, Aspartato de Arginina, Aspartame, Celulose micro cristalina, Dióxido de titânio, Encompress premium (fosfato de cálcio D 160), Glicerina bi-distilada, Lactose monohidratada spray dried, Lauril sulfato de sódio, Macrogol 3350, Nipagim, Polivinilpirrolidona, Sorbitol 70% líquido e Sucralose.

8-2 Recebimento

A área para recebimento de insumos farmacêuticos/matérias-primas e materiais de embalagem conta com três docas cobertas, que permite o avanço do veículo para realização da descarga. Há duas balanças de piso com capacidades de 50 kg e 500 kg, para conferência de peso dos materiais recebidos.

O procedimento operacional padrão escrito POP/ALM/011, revisão 17 – "Recebimento e Manuseio de Materiais no Almoarifado", de 26/02/2018, estabelece diretrizes para recebimento, armazenamento e separação dos materiais no almoarifado. O POP define que a portaria comunica a chegada da carga ao almoarifado que autoriza a entrada. O veículo posicionado na doca de recebimento é inspecionado pelo responsável pelo almoarifado com auxílio do "Check list de Recebimento" – Anexo 4, onde são informados: data, nome da transportadora, CNPJ, número da nota fiscal, nome e RG do motorista. São verificadas as condições do veículo (fechado, limpo, material diferenciado em seu interior), situações das embalagem/materiais (íntegras, identificações, pedido de compra X nota fiscal, peso/volume), materiais recebidos, entre outros e também há vistos e data de quem realizou a inspeção e de quem conferiu. O procedimento aborda as ações a serem adotadas caso haja divergências ou intercorrências com relação ao veículo e aos produtos recebidos.

O "Check list de Recebimento" preenchido é enviado à Garantia da Qualidade para conferência e arquivamento. O responsável pelo Almoarifado realiza a conferência da nota fiscal com o pedido de compra e registra a entrada da nota fiscal no sistema SAP, emitindo etiqueta de identificação para cada volume de material, contendo o nome, número do lote e validade do material (segundo o procedimento). Na área há impressora para emissão das etiquetas de identificação dos produtos recebidos.

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à etiqueta de identificação dos volumes emitida no recebimento, que era dispare da preconizada no procedimento POP/ALM/011, foi constatado que houve a padronização da etiqueta e atualmente o procedimento está sendo devidamente cumprido.

Após o recebimento, os produtos são armazenados em área delimitada por faixa adesiva de cor amarela identificados como "Quarentena", aguardando a realização da amostragem pelo Controle de Qualidade.

8-3 Armazenamento

As atividades relacionadas ao armazenamento estão descritas no procedimento operacional padrão escrito POP/EXP/040, revisão 19 – "Armazenamento, Manuseio e Expedição de Materiais e Produtos", de 21/02/2018.

Há dois almoarifados, sendo um contíguo à área de recebimento e de amostragem, destinado ao armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos intermediários e outro destinado ao armazenamento de produtos terminados e expedição.

O controle de estoque, controle de "status" (se estão aprovados, reprovados ou em quarentena), controle de vencimento e de utilização de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos terminados são realizados pelo sistema informatizado denominado SAP. O sistema SAP bloqueia os materiais ou produtos em quarentena ou reprovados, disponibilizando para utilização ou expedição somente os itens aprovados e liberados pelo Controle de Qualidade. Somente o Controle de Qualidade tem acesso ao sistema para a alteração do "status quarentena" dos materiais e produtos terminados.

Além disso, os materiais e produtos são identificados com relação ao "status" por meio de etiquetas coloridas, sendo que os materiais e produtos em quarentena identificados com etiquetas amarelas, os aprovados com etiquetas verdes e os reprovados com etiquetas vermelhas. Os almoxarifados dispõem de áreas específicas e identificadas para armazenamento dos materiais e produtos nos diferentes "status".

Considerando a não conformidade apontada no relatório anterior, referente aos locais de armazenamento de materiais e produtos reprovados que não eram restritas e isoladas fisicamente, foi providenciada área restrita, identificada e adequada para o armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos terminados reprovados. O procedimento escrito POP/EXP/040 foi revisto de forma a contemplar o armazenamento dos materiais e produtos reprovados de forma adequada.

O sistema SAP define qual lote da matéria-prima deverá ser utilizada ou qual lote de produto terminado deverá ser expedido, de acordo com a data de validade.

O controle de localização dos materiais e produtos é feito através de planilhas, onde constam as seguintes informações: nome do material, número de lote, rua, coluna altura, volumes, validade e código.

No decorrer da inspeção foi verificado que os almoxarifados encontravam-se em boas condições de organização, limpeza e manutenção.

Existem equipamentos de segurança e de combate a incêndios instalados estrategicamente, identificados e com livre acesso.

Os procedimentos operacionais dos almoxarifados encontravam-se disponíveis e de fácil acesso nas áreas.

8-3-1 Armazenamento de Matérias-Primas e Materiais de Embalagem

O almoxarifado ocupa área de 1.409,27m², onde estão distribuídos 1.470 posições/pallets para armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem e materiais diversos do escritório e da manutenção. O endereçamento das portas pallets é definido por 7 dígitos numéricos: AA-BBB-CC onde A= número da rua, B número do box e C número do nível.

O armazenamento de matérias-primas e materiais de embalagem ocorre em paletes dispostos nos porta paletes metálicos, sendo os materiais identificados conforme o procedimento POP/GER/226, revisão 06 – "Uso de Etiquetas de Limpeza e Identificações de Processo, Equipamentos e Materiais", de 23/02/2018.

A área de armazenamento de matérias-primas e materiais de embalagem em quarentena é contígua à área de recebimento e próxima ao setor de amostragem.

A quarentena física dos materiais/insumos é feita em espaço delimitado no piso e em 40 posições de porta paletes, ambos contornados por fita amarela e identificados como "Quarentena". As embalagens dos insumos também recebem a identificação da situação de quarentena através de etiqueta pertinente de coloração amarela. Os insumos permanecem nestas posições até a aprovação/reprovação e identificação de seu "status" final pelo Controle de Qualidade.

No mesmo almoxarifado onde são armazenados os insumos em quarentena, há o armazenamento de insumos e materiais aprovados, que recebem etiquetas verdes indicando tal situação.

No decorrer da inspeção foi verificado que todas as matérias-primas estavam devidamente identificadas quanto ao "status", em conformidade com o procedimento escrito POP/GER/226, revisão 06.

Com o intuito de verificar o recebimento, armazenamento de matérias-primas e produtos acabados, além da área de amostragem foi realizado tour no almoxarifado. Durante esse tour, foi verificado que no lote da capsula gelatinosa dura 7152538 - 24872, constava etiqueta indicando que o mesmo estava em quarentena no almoxarifado e ao verificar no sistema SAP o mesmo constava como aprovado. Foi informado que o lote tinha acabado de ser aprovado e que há um trâmite de troca manual da etiqueta o qual ainda não tinha sido realizado. Esse lote foi utilizado no planejamento de produção dessa semana. Foi alterada a etiqueta para aprovado. Foi apresentado o laudo de análise referente a esse lote

de cápsula gelatinosa dura n. 0 verde c/verde (Capsugel), onde foi verificado que a amostra foi recebida em 28/02/18 (data em que foi realizada a amostragem), análises realizadas em 03/03/2018. Conferido pelo responsável da área e liberado pelo Controle em 05/03/2018. Aprovado pelo Controle de Qualidade no dia 05/03/18 às 07h43, por essa razão a etiqueta ainda não tinha sido trocada.

8-3-1-1 Monitoramento de Temperatura e Umidade Relativa do Almojarifado

Considerando as não conformidades apontadas na inspeção anterior, referente ao monitoramento de temperatura e umidade relativa do almojarifado de matérias-primas e materiais de embalagem, inicialmente foi realizado estudo de qualificação térmica do almojarifado, evidenciada através dos seguintes documentos:

- PQD-005-ALM, versão 03 – “Protocolo de Qualificação de Desempenho – Área de Almojarifado de Recebimento – Verão”, de 18/12/2017, emitido com o objetivo de realizar a qualificação térmica do almojarifado de matérias-primas e materiais de embalagem no verão. O protocolo aborda os pré-requisitos para a execução dos testes e instruções gerais, bem como os critérios de aceitação. Define ainda como proceder em caso de desvios e estabelece diretrizes para emissão do relatório de qualificação de desempenho e requalificação.

O estudo de monitoramento de temperatura e umidade foi realizado no verão em 7 dias ininterruptos. Houve registro de temperatura e umidade a cada 5 minutos, utilizando 35 sensores distribuídos no interior do almojarifado. Foram registradas a temperatura e a umidade relativa mínima, máxima e média a cada minuto e foi verificada a diferença de temperatura entre o ponto mais frio e o ponto mais quente de cada minuto, com emissão de gráficos de temperatura e umidade (todos os sensores) X tempo.

Como critérios de aceitação foi estabelecido que todos os sensores deveriam permanecer com temperatura entre 15°C a 30°C e umidade relativa entre 35%UR a 80% durante todo o estudo. Foram informados os instrumento utilizados, identificação, nº dos certificados e datas de calibração, comentários, resultado final do teste, responsáveis pela finalização e pela revisão dos documentos.

Conforme verificado, o Protocolo de Qualificação de Desempenho está preenchido de acordo com o estabelecido, há presença dos certificados de calibração dos termohigrômetros digitais utilizados e resumo dos dados coletados no período de 09/01/18 a 16/01/18.

A faixa de trabalho foi temperatura de 15°C a 30°C e umidade relativa de 35% a 80%, sendo verificado nesse período temperatura mínima de 19,4°C no instrumento/sensor QL-LOG-013, e temperatura máxima de 29,3°C no instrumento/sensor QL-LOG-025, com temperatura média 25,0°C. Foi verificada umidade relativa mínima de 53,2% no instrumento/sensor QL-LOG-022 e umidade relativa máxima de 76,9% no instrumento/sensor QL-LOG-004, com umidade relativa média de 63,3%. Foram informados também o ponto mais frio e mais úmido e o ponto menos frio e menos quente. Conforme verificado, o estudo foi realizado de acordo com os procedimentos do protocolo e mediante os resultados obtidos o resultado final foi Aprovado.

- RQD-005-ALM, versão 03 – Relatório de Qualificação de Desempenho – Almojarifado de Recebimento – Verão, de 30/01/2018. A qualificação do Almojarifado de Recebimento foi realizada conforme metodologia aprovada no protocolo PQD-005-ALM, versão 03 - Protocolo de Qualificação de Desempenho – Área de Almojarifado de Recebimento – Verão, de 18/12/2017. Foi concluído que durante a qualificação de desempenho do Almojarifado de Recebimento foi verificado e documentado que o mesmo desempenha de acordo com as especificações da Ativus. Como foram atendidos todos os critérios de aceitação, o Almojarifado de Recebimento foi considerado Qualificado e Aprovado quanto ao desempenho na estação Verão.

- PQD-005-ALM, versão 03 – “Protocolo de Qualificação de Desempenho - Almojarifado Inverno”, de 27/07/2017, emitido com o objetivo de realizar a qualificação térmica do almojarifado de matérias-primas e materiais de embalagem no inverno. O protocolo aborda os pré-requisitos para a execução dos testes e instruções gerais, bem como os critérios de

No.000135/18

Proc. N°/Ano

21698/19

aceitação. Define ainda como proceder em caso de desvios e estabelece diretrizes para emissão do relatório de qualificação de desempenho e requalificação.

A qualificação foi realizada no período de 02/08/17 a 03/08/17, com faixa de trabalho de temperatura especificada de 15°C a 30°C e umidade relativa de 35% a 80%.

Nesse período a temperatura mínima foi de 18,1°C nos instrumentos/sensores QL-LOG-008/018/025, temperatura máxima foi de 28,9°C no instrumento/sensor QL-LOG-035, tendo temperatura média 20,3°C. A umidade relativa mínima foi de 55,1% nos instrumentos/sensores QL-LOG-012/21/30 e umidade relativa máxima foi de 68,6% nos instrumentos/sensores QL-LOG-009/018/027, tendo umidade relativa média de 64,5%. Foram informados o ponto mais frio, o ponto mais quente e o ponto mais úmido e menos úmido. Conforme verificado os estudos foram realizados de acordo com os procedimentos do protocolo e mediante os resultados obtidos o resultado final foi Aprovado.

- RQD-005-ALM, versão 03 – “Relatório de Qualificação de Desempenho – Almojarifado – Inverno”, de 25/09/2017. A qualificação do Almojarifado de Recebimento foi realizada conforme metodologia aprovada no protocolo PQD-005-ALM, versão 03 - Protocolo de Qualificação de Desempenho – Área de Almojarifado de Recebimento – Inverno, de 18/12/2017. Foi concluído que durante a qualificação de desempenho do Almojarifado de Recebimento foi verificado e documentado que o mesmo desempenha de acordo com as especificações da Ativus. Como foram atendidos todos os critérios de aceitação, o Almojarifado de Recebimento encontra-se Qualificado e Aprovado quanto ao desempenho na estação Inverno.

Nos dois estudos há presença de CDs, onde estão registrados os valores de T°C e UR% obtidos nos 35 sensores nos dois períodos de estudo, isto é, verão e inverno.

Após a realização da qualificação térmica do almojarifado de matérias-primas e materiais de embalagem, foram definidos os pontos críticos de monitoramento, onde foram posicionados os 05 termohigrômetros. A partir do posicionamento dos sensores nos pontos mais críticos, foi iniciado o monitoramento, com registros das temperaturas máximas, mínimas e do momento.

Verificado o documento PAT-006-ALM, versão 05 – “Protocolo de Análise de Tendência – Almojarifado”, de 28/08/2017, que foi emitido para documentar a análise de tendência da temperatura e umidade relativa do almojarifado, referente ao monitoramento no período de Setembro/2017 a Fevereiro/2018. No documento estão relacionadas as especificações de T e UR, descrição do sistema, estratégia para análise de tendência, localização do sensores (5), monitoramento diário de T e UR dos meses de setembro e outubro/2017, com respectivo gráfico. Foram verificados os resultados de temperatura e umidade relativa do Almojarifado no período avaliado, descritos no documento RAT-006-ALM, versão 05 – “Relatório de Análise de Tendência – Almojarifado de Recebimento”, de 02/12/2017, onde observou-se que os resultados obtidos encontravam-se dentro das especificações requeridas.

Em complementação ao PAT-006-ALM, versão 05 – “Protocolo de Análise de Tendência – Almojarifado”, de 28/08/2017, foi elaborado o documento Anexo 2 – POP-GAR-256 – Adendo de Protocolo de Qualificação ADE-001-PAT-006-ALM, revisão 06 - Adendo do Protocolo de Análise de Tendência – Almojarifado de Recebimento, de 27/11/2017, que estabeleceu a necessidade de realização da análise de tendência da temperatura e umidade da área de Almojarifado de Recebimento, considerando os parâmetros de temperatura 15°C a 30°C e umidade relativa de 35% a 80%. Os sensores dos termohigrômetros foram posicionados na parte superior das longarinas, sendo os pontos definidos com base na análise dos resultados obtidos na Qualificação Periódica dos Almojarifados, considerando os locais de maior temperatura. Os dados analisados estão compreendidos entre 01 de dezembro de 2017 a 28 de fevereiro de 2018. Até a presente data não houve o encerramento/conclusão deste documento, faltando ser analisado o mês de fevereiro/2018. O item 8.4 do ADE-001-PAT-006-ALM estabelece que após a conclusão da tabulação dos dados, um relatório de análise de tendência será elaborado trimestralmente pela equipe de qualificação e encaminhado para aprovação final.

Mensalmente, consta em cada gráfico gerado a conclusão, com análise se os resultados encontrados se mantiveram dentro dos critérios de aceitação, para tomada de possíveis ações. Conforme verificado nos Gráficos de Análise de Tendências, nos meses de dezembro e janeiro os resultados encontram-se dentro das especificações.

8-3-2 Armazenamento de Materiais Impressos:

Os materiais de embalagem impressos são armazenados em área restrita denominada "Bulário", conforme determinado no procedimento escrito POP/GER/225, revisão 02 – "Acesso de Pessoas às Áreas Restritas" de 15/01/2018. O procedimento estabelece que somente tem acesso à área as pessoas autorizadas relacionadas na "Lista de Autorização de Acesso".

O armazenamento dos materiais impressos ocorre em paletes e os materiais são identificados conforme o anexo 5 do procedimento POP/GER/226, revisão 06 – "Uso de Etiquetas de Limpeza e Identificações de Processo, Equipamentos e Materiais", de 23/02/2018.

O acesso à área é restrito e a o transporte dos materiais impressos para a produção ocorre em recipientes/gaiolas lacradas, o mesmo ocorrendo com o materiais impressos devolvidos da área produtiva para o almoxarifado, em caso de sobras.

Ressalta-se que o "Bulário" também é utilizado para armazenamento de produtos que requerem condições específicas de temperatura e umidade relativa.

8-3-3 Armazenamento em Ambiente Controlado - "Bulário"

As matérias-primas e materiais que requerem condições específicas de temperatura e umidade relativa, incluindo as cápsulas gelatinosas duras, juntamente com os materiais impressos, são armazenados na área denominada "Bulário", que possui temperatura especificada de 15 a 25°C e umidade relativa de 35 a 65% UR.

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à especificação de umidade relativa (35 a 80%) que não era condizente com o preconizado para armazenamento de cápsulas (35 a 65%), as instalações foram adequadas para atendimento à especificação de 35 a 65%. Além disso, as cápsulas armazenadas no local em condição de umidade relativa diversa do preconizado foram segregadas e posteriormente encaminhadas para incineração, conforme documentos verificados.

A área conta com equipamento de ar condicionado e desumidificador.

Atualmente, há 02 termohigrômetros para monitoramento de temperatura e umidade relativa, com registros das máximas, mínimas e do momento 03 vezes ao dia.

No decorrer da inspeção foram analisados os registros da planilha de monitoramento, sendo constatado que a temperatura e a umidade relativa permanecem dentro das faixas estabelecidas.

No momento da inspeção a temperatura era de 22,1°C e a umidade relativa era de 56%.

Anexa ao "Bulário" há uma câmara fria, com temperatura especificada de 5 a 15°C, onde são armazenadas vitaminas.

As salas e a câmara possuem locais identificadas para armazenamento de matérias-primas/materiais em diferentes "status", havendo locais específicos para quarentena e reprovadas.

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à ausência de termohigrômetro para monitoramento de temperatura da câmara fria, posicionado no ponto mais crítico da câmara, com verificação periódica das temperaturas máximas, mínimas e do momento, o procedimento escrito POP GER/128, revisão 10 - "Monitoramento de Temperatura e Umidade Relativa do Ar" foi revisto, de forma a incluir a sistemática de execução das leituras máximas, mínimas e do momento. Foi providenciado termohigrômetro para monitoramento da temperatura e umidade relativa, que foi instalado no ponto mais crítico da câmara fria, estabelecido através da Qualificação Térmica executada em 08/2017.

Além disso, os funcionários envolvidos foram devidamente treinados.

No decorrer da inspeção foi constatado através dos registros que o monitoramento da câmara fria está sendo feito

adequadamente e os parâmetros de temperatura e umidade relativa encontram-se dentro das especificações.

8-3-3-1 Armazenamento de Matérias-Primas em Container Refrigerado

No decorrer da inspeção foi constatado que, além da câmara fria para armazenamento das vitaminas, a empresa também mantinha um container refrigerado instalado no pátio externo da empresa, destinado ao armazenamento de Vitamina D.

EMBORA O CONTAINER REFRIGERADO ESTIVESSE QUALIFICADO QUANTO À INSTALAÇÃO, OPERAÇÃO E DESEMPENHO, FORAM EVIDENCIADAS FRAGILIDADES NO PROCESSO DE QUALIFICAÇÃO, PRINCIPALMENTE NO TOCANTE À QUALIFICAÇÃO DE OPERAÇÃO. ALÉM DISSO, O LOCAL EM QUE O CONTAINER ESTAVA INSTALADO NÃO OFERECIA SEGURANÇA AO SEU ADEQUADO FUNCIONAMENTO, UMA VEZ QUE O BOTÃO DE LIGA/DESLIGA FICAVA TOTALMENTE EXPOSTO E A LIGAÇÃO ELÉTRICA DO EQUIPAMENTO COM UMA CONSTRUÇÃO PRÓXIMA SE DAVA ATRAVÉS DE UMA FIAÇÃO QUE FICAVA EXPOSTA.

ALÉM DISSO, O RECEBIMENTO E A EXPEDIÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS SE DAVA EM LOCAL TOTALMENTE ABERTO, QUE NÃO FORNECIA AS CONDIÇÕES ADEQUADAS PRECONIZADAS PARA PRESERVAÇÃO DOS INSUMOS.

ASSIM SENDO, FOI VERIFICADO QUE A ÁREA DE ARMAZENAMENTO NÃO ERA PROJETADA E ADAPTADA PARA ASSEGURAR AS CONDIÇÕES IDEAIS DE ESTOCAGEM, DESCUMPRINDO O ARTIGO 117 DA RESOLUÇÃO RDC Nº 17/2010.

CATEGORIZAÇÃO: NÃO CONFORMIDADE MENOR.

Considerando esta não conformidade detectada, a empresa apresentou imediatamente um plano de ação, que já foi executado no decorrer da inspeção e consistiu em:

- Abertura de um formulário de Desvio nº 051/18-A, referente à utilização de container externo para armazenamento e matérias-primas, que não é adequado devido à fragilidade no fluxo de transporte e armazenamento.

Constam do processo: identificação e descrição do desvio, relato da ocorrência, investigação com descrição detalhada com determinação da causa raiz do desvio (medição, mão de obra e método), grau de criticidade (maior), responsável pela investigação e pelo acompanhamento da investigação, data do término da investigação (06/03/2018) e ações executadas para adequação do desvio.

Como disposição imediata foi emitido, em 07/03/2018, o formulário de Controle de Mudanças CM nº0078/2018/A para desativação do container e retirada imediata dos materiais armazenados no local (Vitamina D), com transferência de parte do material para o almoxarifado e devolução de outra parte para o fornecedor DSM. Do total de 87 volumes, 59 foram devolvidos e 28 foram integrados ao estoque na câmara fria. Foi definido como ação corretiva a adequação do nível de estoque de Vitamina D de acordo com a disponibilidade do almoxarifado interno nas condições de 5 a 15°C, sendo a capacidade máxima de 800 kg (40 volumes de 20 kg) e 4 volumes de material fracionado conforme necessidade produtiva. Além disso, foi definido, em parceria com o fornecedor DSM, que as novas entregas serão programadas, conforme espaço interno disponível na câmara fria, na sistemática de "produção puxada" ("just in time"). Foi apresentada a Nota Fiscal de Devolução nº 000012296 – série 008, de 07/03/2018, referente à devolução de 1.180.0000 kg de Vitamina D – lote 24354 ao fornecedor DSM.

Ressalta-se que o container foi retirado do local durante a inspeção e todas as ações acima citadas foram concluídas com sucesso.

Através dos documentos avaliados foi constatado que a não conformidade foi sanada.

8-3-4 Armazenamento de Produtos Terminados

Os produtos terminados oriundos da produção são encaminhados ao almoxarifado de produtos terminados, onde são armazenados sobre paletes de madeira, dispostos em porta paletes metálicos. O almoxarifado ocupa área de 836,36m²

onde estão distribuídos 860 porta pallets. O endereçamento dos portas pallets é definido por 7 dígitos numéricos: AA-BBB-CC onde A= número da rua, B número do box e C número do nível.

O sistema SAP define o "status" dos produtos terminados, impedindo a expedição dos produtos que não estejam devidamente liberados pela Garantia da Qualidade.

Considerando a não conformidade apontada no relatório anterior, referente ao local de armazenamento de produtos reprovados que não era restritas e isolada fisicamente, foi providenciada área restrita, identificada e adequada para o armazenamento de produtos terminados reprovados. O procedimento escrito POP/EXP/040 foi revisto de forma a contemplar o armazenamento dos produtos reprovados de forma adequada.

A separação dos pedidos é feita em área específica, separada do estoque por alambrados e dotada de mesas de fórmica para apoio.

Contígua a esta área há o setor de expedição que conta com 04 docas cobertas que permitem o avanço de veículo. Conforme definido no procedimento escrito POP/EXP/040, revisão 19 – "Armazenamento, Manuseio e Expedição de Materiais e Produtos", de 21/02/2018, o veículo de transporte deve ser inspecionado com preenchimento de "Check list de Expedição", onde constam dados da transportadora, condições do veículo e do motorista.

O funcionário da expedição separa os pedidos e posteriormente confere os produtos, bem como o posicionamento da carga dentro do baú de veículo.

Com relação ao monitoramento de temperatura e umidade relativa foi realizado novo estudo de qualificação térmica, tendo sido avaliados os seguintes documentos:

- PQD-001-EXP, versão 03 – "Protocolo de Qualificação de Desempenho – Almojarifado de Expedição – Verão", de 18/12/2017, emitido com o objetivo de realizar a qualificação térmica do almojarifado de produtos terminados durante o verão. O protocolo aborda os pré-requisitos para a execução dos testes e instruções gerais, bem como os critérios de aceitação. Define ainda como proceder em caso de desvios e estabelece diretrizes para emissão do relatório de qualificação de desempenho e requalificação.

O estudo de monitoramento de temperatura e umidade foi realizado no verão em 7 dias ininterruptos. Houve registro de temperatura e umidade a cada 5 minutos, utilizando 35 sensores distribuídos no interior do almojarifado. Foram registradas a temperatura e a umidade relativa mínima, máxima e média a cada minuto e foi verificada a diferença de temperatura entre o ponto mais frio e o ponto mais quente de cada minuto, com emissão de gráficos de temperatura e umidade (todos os sensores) X tempo.

Como critérios de aceitação foi estabelecido que todos os sensores deveriam permanecer com temperatura entre 15°C a 30°C e umidade relativa entre 35%UR a 80% durante todo o estudo. Foi informado os instrumentos utilizados, identificação, nº dos certificados e datas de calibração, comentários, resultado final do teste, responsáveis pela finalização e pela revisão dos documentos.

Conforme verificado, o Protocolo de Qualificação de Desempenho está preenchido de acordo com o estabelecido, há presença dos certificados de calibração dos termohigrômetros digitais utilizados e resumo dos dados coletados no período de 17/01/18 a 24/01/18.

A faixa de trabalho foi temperatura de 15°C a 30°C e umidade relativa de 35% a 80%, com temperatura mínima de 22,7°C no instrumento/sensor QL-LOG-017, temperatura máxima de 29,5°C no instrumento/sensor QL-LOG-001/006 e temperatura média 27,1°C. Foi verificada umidade relativa mínima de 55,0% no instrumento/sensor QL-LOG-016, umidade relativa máxima de 78,5% no instrumento/sensor QL-LOG-001 e umidade relativa média de 65,9%. Foram informados os pontos mais frio e mais úmido e pontos menos frio e menos quente. Conforme verificado os estudos foram realizados de acordo com os procedimentos do protocolo e mediante os resultados obtidos o resultado final foi aprovado.

- RQD-001-EXP, versão 03 – "Relatório de Qualificação de Desempenho – Almojarifado de Expedição – Verão", de

05/02/2018. A qualificação do Almoxarifado de Expedição foi realizada conforme metodologia aprovada no protocolo PQD-001-EXP, versão 03 - Protocolo de Qualificação de Desempenho – Área de Almoxarifado de Expedição – Verão, de 18/12/2017. Foi concluído que durante a qualificação de desempenho do Almoxarifado de Expedição foi verificado e documentado que o mesmo desempenha de acordo com as especificações da Ativus. Como foram atendidos todos os critérios de aceitação, o Almoxarifado de Expedição encontra-se Qualificado e Aprovado quanto ao desempenho na estação Verão.

- PQD-001-EXP, versão 03 – “Protocolo de Qualificação de Desempenho – Expedição – Inverno”, de 25/07/2017, que foi emitido com objetivo de qualificar o desempenho da Expedição na estação Inverno, os critérios estabelecidos são iguais ao supradito na qualificação de Verão.

Conforme verificado, o Protocolo de Qualificação de Desempenho está preenchido de acordo com o pré-estabelecido, há presença dos certificados de calibração dos termohigrômetros digital utilizados, resumo dos dados coletados no período de 03/08/17 a 04/08/17, onde a faixa de trabalho foi de temperatura de 15°C a 30°C e umidade relativa de 35% a 80%. Nesse período foi verificada temperatura mínima de 24,0°C no instrumento/sensor QL-LOG-010, temperatura máxima de 30,0°C nos instrumentos/sensores QL-LOG-002/007/009/011/016/018 e temperatura média de 29,3°C. Foi verificada umidade relativa mínima de 57,3% no instrumento/sensor QL-LOG-008, umidade relativa máxima de 79,3% no instrumento/sensor QL-LOG-007 e umidade relativa média de 64,8%. Estão informados pontos mais frio, mais quente e pontos mais úmido e menos úmido. Conforme verificado os estudos foram realizados de acordo com os procedimentos do protocolo e mediante os resultados obtidos o resultado final foi Aprovado.

- RQD-001-EXP, versão 03 – “Relatório de Qualificação de Desempenho – Expedição – Inverno”, de 06/09/2017. A qualificação do Almoxarifado de Expedição foi realizada conforme metodologia aprovada no protocolo PQD-001-EXP, versão 03 - Protocolo de Qualificação de Desempenho – Expedição - Inverno, de 25/07/2017. Teve como conclusão que durante a qualificação de desempenho do Almoxarifado de Expedição foi verificado e documentado que o mesmo desempenha de acordo com as especificações da Ativus. Como foram atendidos todos os critérios de aceitação, o Almoxarifado de Expedição encontra-se Qualificado e Aprovado quanto ao desempenho na estação Inverno. Nos dois estudos há presença de CD nos quais estão registrados os valores de T°C e UR% obtidos pelos 35 sensores nos dois períodos de estudo, isto é, Verão e Inverno.

A partir da conclusão da qualificação térmica do almoxarifado de produtos terminados foram definidas as posições mais críticas para o monitoramento, sendo instalados 5 termohigrômetros nestes locais.

Ressalta-se que, no monitoramento, estão sendo registrados os valores de temperatura e umidade relativa máxima, mínima e do momento.

8-3-5 Armazenamento de produtos de controle especial

Não há mais aquisição de matérias-primas de controle especial, em virtude da fabricação de medicamentos de controle especial ter sido transferida para a empresa Aché.

Os insumos de controle especial que a empresa ainda possui estão armazenados em área fechada a chave e com acesso restrito, aguardando autorização para ser inutilizado pela Vigilância Sanitária Municipal.

O item 5 do procedimento escrito POP/EXP/040, revisão 19 – “Armazenamento, Manuseio e Expedição de Materiais e Produtos”, de 21/03/2018, estabelece que o produto de controle especial deve ser armazenado em local identificado na cor azul e em gaiolas identificadas e lacradas com cadeado com senha e com chave, que ficam sob a responsabilidade do farmacêutico.

Mensalmente é enviado a Garantia da Qualidade formulário denominado de “Histórico por Lote de Produto Acabado com Controle Especial”, que informa a quantidade em estoque, quantidade retirada e o destino do produto terminado de controle especial. Este documento é arquivado por 5 anos.

8-3-6 Depósito de inflamáveis

Os produtos inflamáveis são armazenados em container coberto, dotado de 06 janelas de ventilação e instalado a uma distância de aproximadamente 90 metros do prédio da fabricação.

Os reagentes utilizados no Laboratório de Controle de Qualidade são armazenados sobre paletes de plástico e as bombonas de álcool isopropílico e etílico são dispostas sobre uma superfície plástica, sem contato direto com o chão. A área conta com pia para lavagem das mãos, lava olhos, canaletas de contenção para o caso de vazamento. Como aparatos de segurança há um cobertor dentro de saco transparente e uma bisnaga de plástico contendo água para uma ocorrência que necessite a lavagem dos olhos, incluindo maleta de emergência.

8-4 Transporte

O transporte dos produtos terminados é realizado por transportadoras contratadas para essa finalidade, com base nas diretrizes do procedimento operacional POP/GER/299, revisão 02 - Procedimento para Transporte Terceirizado, de 15/01/2018.

Além disso, a empresa conta com um caminhão baú, M.Benz/Atego 1719, ano 2017/2017, placa GEI 6519, chassi: 9BM958156HB057576, para transporte de produtos próprios.

Atualmente, são utilizadas as seguintes transportadoras contratadas, que foram qualificadas, conforme verificado:

- Transportadora Americana Ltda. CNPJ: 43.244.631/0001-69 – Americana/SP.

Contrato de Terceirização: Início do Contrato: 29/04/2014 com prazo Indeterminado.

Autorização de Funcionamento nº 1.00864.4 com data de publicação no DOU 28/04/2014 para classe de insumos farmacêuticos/medicamentos.

Autorização Especial nº 1.21366.5 com data de publicação no DOU 18/08/2014 para classe de insumos farmacêuticos/medicamentos.

Possui Licença de Funcionamento da Vigilância Sanitária de Campinas/SP – CEVS n. 350950270-493-000018-1-3, com data de validade: 05/07/2018, para atividade de transporte rodoviário de cargas –exceto produtos perigosos e mudanças intermunicipal, interestadual e internacional – CNAE:4930-2/02 cujo responsável técnica é a farmacêutica Tânia Valéria Costa Aleixo CRF/SP 12.680

- Trans War Transportes Ltda. CNPJ: 57.695.405/0001-09 – Campinas /SP.

Contrato de Prestação de Serviço: Início do Contrato 09/05/2014, com prazo indeterminado.

Autorização de Funcionamento n.1.02823.5 com data de publicação no DOU em 08/09/2014 para a classe de insumos farmacêuticos/medicamentos.

Licença de Funcionamento da ViSa Campinas CEVS 350950270-493-000027-1-2, com data de validade 04/12/2018, para a atividade de “transporte rodoviário de cargas –exceto produtos perigosos e mudanças intermunicipal, interestadual e internacional – CNAE:4930-2/02 cujo responsável técnico é o farmacêutico Marcelo Datti CRF/SP 23.924”

- RV ÍMOLA Transportes e Logística Ltda. CNPJ: 05.366.444/0012-11 – Barueri/SP.

Contrato de Prestação de Serviço: Início do Contrato 10/05/2017, com prazo de término 10/05/2018.

Autorização de Funcionamento n.1.05905.8 com data de publicação no DOU em 18/09/2014 para a classe de insumos farmacêuticos/medicamentos.

Autorização Especial n.1.13603.9 com data de publicação em DOU em 27/02/2015 para as classes de insumo farmacêuticos/medicamentos.

Licença de Funcionamento da ViSa Barueri CEVS 350570801-493-000020-1-1, com data de validade 12/09/2018, para a atividade de “transporte rodoviário de cargas –exceto produtos perigosos e mudanças intermunicipal, interestadual e internacional – CNAE:4930-2/02 cujo responsável técnico é o farmacêutico Suelio Santana Santos CRF/SP 79.548”

- Empresa de Transportes Atlas Ltda. CNPJ: 60.664.828/0001-76- São Paulo/SP.

Contrato de Terceirização: Início do Contrato 25/03/2014 com prazo Indeterminado

Autorização de Funcionamento nº 1.11805.4 com data de publicação no DOU 09/05/2014 para classe de insumos farmacêuticos/medicamentos, em São Paulo/SP.

Autorização Especial nº 1.22619.6 com data de publicação no DOU 08/09/2014 para classe de insumos farmacêuticos/medicamentos, em Sumaré/SP.

Licença de Funcionamento da Visa Sumaré CEVS 355240301-493-000058-1-9 com data de validade 28/04/2018 para atividade de transporte rodoviário de cargas – exceto produtos perigosos e mudanças intermunicipal, interestadual e internacional – CNAE: 4930-2/02 cujo responsável técnica é a farmacêutica Fabiana Batistucci Fonseca CRF/SP 39306.

- Expresso Jundiaí Logística e Transporte Ltda. CNPJ: 50.935.436/0001-40 – Jundiaí/SP.

Contrato de Terceirização: Início do Contrato: 11/08/2014 com prazo Indeterminado

Autorização de Funcionamento nº 1.01.375-1 com data de publicação no DOU 27/10/2014 para classe de insumos farmacêuticos/medicamentos.

Licença de Funcionamento da Visa Campinas CEVS 352590401-493-000017-1-6 com data de validade 13/10/2017 e com o protocolo de pedido de renovação em 14/08/2017, para atividade de “transporte rodoviário de cargas, exceto produtos perigosos e mudanças intermunicipal, interestadual e internacional – CNAE: 4930-2/02 cujo responsável técnica é a farmacêutica Gleice Anne Nascimento Jacinto CRF/SP 47.924”.

- Maximum Transportes e Logísticas Eireli EPP. CNPJ: 50.935.436/0001-40 – Jundiaí/SP.

Contrato de Terceirização: Início do Contrato: 17/04/2017 com prazo Indeterminado

Autorização de Funcionamento nº 1.09.307-8 com data de publicação no DOU 12/09/2016 para classe de insumos farmacêuticos/medicamentos.

Autorização Especial nº 1.23175-8 com data de publicação no DOU 12/09/2016 para classe de insumos farmacêuticos/medicamentos.

Possui Licença de Funcionamento da Vigilância Sanitária de Jundiaí/SP – CEVS n. 352590401-493-000414-1-6, com a data de validade: 02/01/2019, para atividade de “transporte rodoviário de cargas – exceto produtos perigosos e mudanças intermunicipal, interestadual e internacional – CNAE: 4930-2/02 cujo responsável técnica é a farmacêutica Sandra Regina dos Santos Mantovani, CRF/SP 49.474.

9. PRODUÇÃO

Conforme descrito no relatório anterior, a produção está sob a responsabilidade de profissional farmacêutico.

Cada medicamento fabricado possui uma Fórmula Padrão e são emitidas as respectivas Ordens de Produção, a cada lote produzido.

As áreas de fabricação dos produtos sólidos não estéreis, líquidos não estéreis e semissólidos não estéreis, possuem piso, paredes e tetos constituídos de material liso, impermeável, resistente e de fácil limpeza. As luminárias são protegidas e os ralos existentes nas áreas são sifonados e apresentam tampas escamoteáveis.

Os funcionários utilizam uniformes brancos, de uso exclusivo das áreas produtivas, que é constituído por calça, jaleco e sapatos e também são utilizados touca, luvas, máscaras, aventais e macacões brancos.

Os uniformes das áreas produtivas são trocados diariamente, exceto do setor de embalagem que é substituído duas vezes por semana.

Em toda área de fabricação de produtos é realizada o monitoramento de temperatura e umidade, seguindo procedimento específico.

Foi realizado tour na área de produção incluindo área de pesagem, área de armazenamento de produtos aguardando alguma etapa do processo de produção, como manipulação, compressão ou revestimento, em recipientes identificados.

Foram englobados nesse tour as linhas de líquidos, sólidos e semissólidos, sendo possível verificar os controles em

processo avaliados, inclusive os que são realizados em sala específica.

9-1 Setor de Pesagem

O setor de pesagem conta com sala para acesso das matérias-primas a serem pesadas, que também é utilizada para pesagem dos insumos excedentes que retornam ao almoxarifado depois da pesagem. Estes insumos excedentes são pesados e identificados por etiquetas impressas no momento da pesagem, que indicam, entre outras coisas, a quantidade que está retornando ao almoxarifado. A sala conta com 01 etiquetadora e 3 balanças com capacidades para 10 kg, 50 kg e 500 kg.

A sala dá acesso a 03 cabines/salas de pesagem com antecâmaras de movimentação de funcionário e antecâmara para movimentação de insumos a serem pesados, havendo carrinho exclusivo para movimentação dos insumos. Ressalta-se que, atualmente, a sala 2 não está sendo utilizada.

As portas das antecâmaras são dotadas de intertravamento e as salas de pesagem são dotadas de fluxo laminar qualificado, pressão negativa e sistema de exaustão. Cada cabine conta com 02 duas balanças com capacidade para 04 Kg e 32 Kg.

Antes da pesagem é realizada a verificação das balanças com pesos padrão, tendo sido verificados os respectivos registros.

As balanças e os pesos padrão são calibrados semestralmente.

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à falta de registros das atividades e dos insumos pesados nas salas de pesagem, foram instituídos "log books" para a balança e para o fluxo laminar. Observado que todas as atividades realizadas no setor estão sendo devidamente registradas nesses "log books".

As salas de pesagem possuem Ficha de Limpeza onde são anotados o produto anterior e o produto em processo de pesagem no momento, além do número de lote, data, hora e visto do funcionário.

O procedimento operacional padrão escrito POP/PES/034, revisão 16 – "Procedimentos na Área de Pesagem", de 17/11/2017, estabelece diretrizes para realização das operações de pesagem. Estão estabelecidos no POP, entre outros pontos, que as salas devem estar identificadas, com sistema de ar funcionando e as atividades de pesagem só devem ser executadas em posse da Ordem de Produção. Estabelece critérios para limpeza dos utensílios e salas e verificação das balanças antes do uso diário.

O procedimento descreve com detalhes como deve ser procedida à entrada de pessoas e a entrada de insumos nas antecâmaras e salas, incluindo utilização de EPIs.

Os recipientes contendo as matérias-primas a serem pesadas são limpos com álcool a 70% e pano tipo "cross hatch" antes da entrada na área de pesagem e são abertos sob fluxo laminar.

Após a pesagem, os sacos contendo os insumos são lacrados e identificados, são dispostos em carrinhos cuba e seguem fluxo em direção à fabricação com saída exclusiva para esta finalidade.

As etiquetas de pesagem parcialmente preenchidas (com lote, código e nome do produto acabado; lote, código e nome do insumo; quantidade da matéria-prima a ser pesada) são impressas na garantia da qualidade através do sistema SAP e o funcionário da pesagem preenche/anota alguns itens, como por exemplo, a quantidade de insumo pesado, segundo a OP, número de lacre, número de volumes e data da pesagem. Posteriormente há conferência da pesagem por outro funcionário.

As condições de temperatura e umidade relativa da área de pesagem estão devidamente estabelecidas: antecâmara: T= 15°C a 25°C e UR= 35% a 75%; na cabine de pesagem: T=15°C a 25°C e UR= 35% a 50%. Os registros de T e UR são realizados 03 vezes ao dia.

Os utensílios de pesagem são lavados na sala de lavagem, de acordo com as diretrizes do procedimento escrito POP/PES/076, revisão 09 – "Limpeza dos Utensílios da Pesagem", de 07/12/2017, que estabelece que os utensílios

devem ser submetidos à limpeza total no final de sua utilização. A validade da limpeza total é de 72 horas, contadas a partir do término da limpeza e após 72 horas uma nova limpeza total e sanitização devem ser executadas. O POP define ainda critérios para armazenamento e identificação dos utensílios sujos e dos utensílios limpos.

Os utensílios limpos são acondicionados em sacos plásticos e identificados através de etiqueta.

Na limpeza dos utensílios, caso seja necessário, é utilizado o detergente Dicopan L 2%, seguido de enxágue com água potável. Com auxílio de pressurizador de água é aplicada solução de Divosan Divosept 1%, sendo definido no procedimento o tempo de contato com o produto e sua remoção.

Considerando a observação feita no relatório de inspeção anterior, que o procedimento escrito POP/PES/076, revisão 08 não mencionava os utensílios de pesagem, foi constatado que o procedimento foi revisto e foram descritos os utensílios espátula, concha e funil.

No decorrer da inspeção foi verificada a pesagem de matérias-primas para fabricação do produto Vitamina D 7000 UI – lote 24717.

9-2 Áreas de Produção

9-2-1 Produtos Sólidos Não Estéreis

São fabricados produtos sólidos nas formas de comprimidos revestidos, cápsulas duras e pós em saches.

As salas destinadas à fabricação dos produtos sólidos possuem pressão negativa em relação ao corredor adjacente e foram classificadas em repouso como classe D.

A área destinada à fabricação dos produtos sólidos consta de:

- 3 salas de mistura, sendo cada uma delas dotada de misturador em V de aço inoxidável de diferentes capacidades (100 litros, 200 litros e 500 litros). A alimentação das matérias-primas nos misturadores é feita manualmente numa das salas e através de bomba de vácuo (auto carga) nas outras duas.

No ato da inspeção foi verificada a etapa de mistura do produto Betrat comprimidos revestidos – lote 24890.

- sala de granulação úmida dotada de misturador planetário Amadio, 01 granulador de aço inoxidável e estufa de secagem. Segundo informado, nesta sala são realizadas as seguintes atividades: preparo da solução granulante, granulação úmida e secagem do granulado.

No momento da inspeção estava em processo o produto Betrat comprimidos revestidos – lote 24891.

- sala de encapsulação: conta máquina encapsuladora Zanazi 40F com capacidade para 40.000 cápsulas/hora e desempoeirador de cápsulas. A alimentação do pó e das cápsulas é manual, com auxílio de conchas.

É realizado controle em processo de peso médio das cápsulas em balança existente no local.

No momento da inspeção estava em processo de encapsulação o produto Imunax cápsulas – lote 24909.

- sala de compressão dotada de uma máquina de compressão Fette 1200 automática, com capacidade para 220.000 comprimidos por hora, desempoeirador Fette gratex e detector de metal. A máquina possui sistema de exaustão e carregamento automático.

São realizados os controles em processo: desintegração, friabilidade, peso e dureza.

No momento da inspeção estava em processo de compressão o produto Vitamina D 5000 UI – lote 24709.

- sala de compressão dotada de compressora Stinifer, esta linha não conta com desempoeirador de comprimidos e detector de metais.

No ato da inspeção a sala de compressão estava sem atividade.

- sala de compressão dotada de compressora Fette 1200, esta linha não conta com detector de metais.

No ato da inspeção a sala de compressão estava sem atividade.

- sala de punções: possui armário fechado com gavetas apropriadas para armazenamento de punções.

Com relação a não conformidade detectada no relatório anterior referente aos controles de punções, o procedimento

escrito POP/SOL/087, revisão 08 - "Manutenção dos Jogos de Punções e Matrizes", de 30/11/2017 foi alterado, de forma a contemplar de maneira detalhada os procedimentos a serem seguidos para manutenção e controle de punções e matrizes utilizados no setor de sólidos.

O procedimento define que as atividades relacionadas às avaliações técnicas anuais dos punções ficam a cargo da empresa contratada Felic Máquinas e Equipamentos Ltda. Os serviços de manutenção que são executados nas dependências da contratada compreendem: ajustes, calibração de punções e matrizes, emissão de laudo técnico, polimento do corpo e ponta (gravação), retifica, aplicação de cromo duro e substituição de peças, quando necessário. A saída, o retorno e a utilização dos punções e matrizes são registrados em planilha própria, onde constam: produto, punção, data e hora da saída, responsável pela entrega data e hora do retorno, quantidade produzida, inspeção visual (da ponta, cabeça e corpo) e responsável pela inspeção.

O procedimento informa detalhadamente os requisitos de avaliação da empresa especializada e os dados que devem constar do Relatório de Inspeção emitido pela empresa especializada.

A avaliação dos dados do relatório de inspeção é feito pela Garantia da Qualidade juntamente com a área produtiva. No decorrer da inspeção foram analisados os registros dos controles efetuados nos punções, sendo constatado que o procedimento escrito POP/SOL/087, revisão 08 está sendo seguido.

- área de revestimento: a área conta com uma sala destinada à preparação da suspensão de revestimento e 05 salas destinadas ao revestimento, dotadas de drageadeiras tipo bola, classificadas em repouso com classe D.

O acesso a estas salas se dá por um corredor próprio.

No decorrer da inspeção estavam em processo de revestimento os produtos Vitamina D 2.000UI - lote 24627, Vitamina D 2.000UI - lote 24706 e Vitamina D 2.000UI - lote 24707.

Neta área também há sala (19) destinada a guarda de equipamentos limpos.

- sala de preparação de solução de revestimento, dotada de capela de exaustão, ponto de água purificada, moinho coloidal, mesa de aço inoxidável e agitador magnético com aquecimento. No momento da inspeção estava sendo preparada a solução de revestimento para o produto Vitamina D 2.000UI, lote 24627.

Considerando a não conformidade detectada na inspeção anterior, referente a não utilização de EPIS preconizados durante a preparação de solução de revestimento, foi ministrado treinamento para os funcionários envolvidos ressaltando a necessidade de paramentação adequada. No decorrer da inspeção foi constatado que os operadores utilizavam os EPIS preconizados.

- Sala para envase de pós em sachês: conta com máquina Paludo de envase de sachês de 03 bicos, com capacidade para 5500 sachês/hora. A alimentação do pó é feita manualmente através de conchas.

Está prevista a realização de controles em processo de peso e verificação de selagem com azul de metileno e vácuo a cada 30 minutos.

No ato da inspeção foi verificado o envase do produto Fortrat sachê - lote 505451.

- sala para controles em processo: conta com três balanças com capacidades para 200 g, 50 kg e 250 kg, friabilômetro, durômetro e paquímetro.

- sala de ferramentais e equipamentos 1 - destinada ao armazenamento de utensílios e peças.

Conta com caixas boxes com tampa e estantes de aço inoxidável para armazenamento de utensílios e peças já higienizadas, que são identificadas quanto a situação de limpeza.

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente às condições de limpeza desta sala, foi constatado que a sala foi devidamente limpa e organizada e no decorrer da inspeção a sala se apresentava em perfeitas condições de limpeza.

- sala de ferramentais e equipamentos 2 - destinada ao armazenamento e guarda dos ferramentais e equipamentos

utilizados na fabricação de líquidos.

Observado que os equipamentos permanecem protegidos por filme plástico e devidamente identificados quanto ao estado de limpeza.

9-2-1-1 Embalagem

Há 02 linhas de embalagem primária de produtos sólidos, dotadas de emblistadeira, sendo uma contínua com a embalagem secundária.

O acesso dos operadores e materiais às salas de embalagem primária se dá através de antecâmaras específicas.

Antes do início das operações de embalagem é preenchido o "check list" de liberação da linha, sendo verificado o estado de limpeza da linha e a inexistência de materiais remanescentes de lotes anteriores.

As linhas de emblistagem possuem sistema de visão, que detectam os blisters com alvéolos vazios ou comprimidos quebrados.

São realizados testes de selagem e de vedação dos blisters com vácuo e azul de metileno, coletando-se amostras a cada 30 minutos.

A linha de encartuchamento conta com balança Garvens que verifica o peso e expulsa os cartuchos com blisters a mais ou com blisters de menos, bem como sem a presença de bula.

A cada 30 minutos são realizados teste para verificação do bom funcionamento da balança.

No decorrer da inspeção foi verificada a blistagem do produto Dprev 2000 UI – lote 24878.

A embalagem secundária dos produtos sólidos que são emblistados na linha não contínua é realizada na empresa do mesmo grupo Myrallis, instalada no município de Agual/SP.

O mesmo ocorre com relação à embalagem secundária dos produtos líquidos e semissólidos.

9-2-2 Produtos Líquidos

São fabricados produtos líquidos na forma de xaropes e soluções.

A área de líquidos é composta por quatro salas, dotadas de pressão positiva, classificadas como Grau D.

A entrada dos funcionários e do material se através de antecâmara específica.

- Sala de Preparação: sala 17 conta com reator de aço inoxidável com capacidade de 1500 litros, fogão para o aquecimento/dissolução de conservantes e tanque encamisado para dissolução de princípio ativo. A sala não possui ponto de água para injetáveis utilizada para o preparo dos produtos. Assim sendo, a água para injetáveis é transferida através de mangueira da sala de envase de líquidos. As matérias-primas são adicionadas manualmente ao tanque de preparação e, após a preparação, o produto é filtrado.
 - Sala de Filtração: sala 38, possui um tanque reservatório com capacidade para 80 litros. Após o preparo, a solução é filtrada por uma peristáltica com filtro Cuno de 3µ e transferida por tubulação de inoxidável para o tanque da envasadora.
 - Sala de alimentação de frascos: é intermediária, os frascos são colocados na mesa acumuladora e seguem por esteira até o equipamento de envase que está na sala 15.
 - Sala de Envase: sala 15 possui envasadora WADA com tanque reservatório com capacidade de 500 litros e recravadora WADA com capacidade para 2700 frascos/hora. Em linha ocorre o processo de envase e rotulagem, com gravação do rótulo quanto a data de fabricação e validade com datador.
- São realizados controle em processo de volume de enchimento, teste de vazamento e torque, sendo retirado uma amostra de cada bico de enchimento a cada 30 minutos.
- Observa-se que a embalagem secundária de líquidos não ocorre na empresa.
- No momento da inspeção estava sendo fabricado o produto líquido Calman solução
- frasco com 100 mL – lote 24889.

9-2-3 Produtos Semissólidos

As salas destinadas à fabricação dos produtos semissólidos não estéreis possuem pressão negativa em relação ao corredor adjacente e foram classificadas em repouso como classe D.

Está em fase de desenvolvimento medicamentos semissólidos nas formas de creme e pomadas e a empresa conta com as seguintes salas para fabricação de tais produtos:

- Sala de preparação: dotada de misturador planetário Amadio com capacidade para 100 Kg, 01 balança com capacidade de 250 Kg e pontos de água quente, fria e WFI. O produto preparado é recebido em tacho de aço inoxidável e encaminhado para a sala de envase.

Está prevista a realização de controles em processo de aspecto, pH e homogeneidade.

- Sala de Envase dotada de envasadora de um bico de enchimento e o fechamento das bisnagas pode ser por selagem (bisnagas tipo plástico) ou dobragem (bisnaga tipo aluminizada). Na etapa de envase estão previstos controles em processo de peso e verificação da selagem.

9-2-4 Produtos Líquidos Estéreis

A fabricação de produtos estéreis permanece paralisada aguardando as adequações necessárias.

Para retomada das atividades, a empresa deverá ser submetida à nova inspeção para verificação das condições técnico operacionais e para liberação da linha.

9-3 Limpeza e Sanitização

O procedimento operacional padrão escrito POP/LIM/084, revisão 11 - "Desinfetantes, Detergentes e Antissépticos", de 28/02/2018, estabelece critérios para diluição, preparo e utilização dos desinfetantes, detergentes e soluções antissépticas utilizados nas áreas produtivas.

O procedimento define a necessidade de realização de rodízio de desinfetantes com periodicidade semanal na área de injetáveis e mensal nas demais áreas produtivas.

Atualmente, são utilizados os seguintes sanitizantes nas áreas produtivas e de amostragem/pesagem: Duo-Cid Plus (para desinfecção de pisos, paredes e tetos), Divosan Divosept 350 (para desinfecção de equipamentos abertos e superfícies em geral) e Oxivir Five 16 (para desinfecção de pisos, paredes e superfícies). Para desinfecção de utensílios, superfícies e assepsia das mãos, é utilizado o álcool etílico 70%.

O detergente utilizado na área produtiva é o Dicopan L 0,2% e 2%.

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à inconsistência do estudo de eficácia das soluções sanitizantes, foram providenciados novos estudos, que foram avaliados no decorrer da inspeção. Ressalta-se que os estudos contemplaram o desafio contra microrganismos padrão e cepa "in house".

- PVMC.CQM.001.18, revisão 00 - "Protocolo de validação de soluções sanitizantes – Avaliação da recuperação por placas Rodac", aprovado em 03/01/2018, referente ao produto Divosan Divosept – 1%, que foi emitido com objetivo de verificar a redução microbiana das superfícies, quando as mesmas são submetidas à sanitização com Divosan Divosept.

Foram utilizados os seguintes meios de cultura: Tryptic Soy Broth, Tryptic Soy Agar, Sabouraud Dextrose Agar, Tween 80, Cloreto de sódio. Foram utilizados os microrganismos: Aspergillus brasiliensis – esporulado – ATCC 16404, Bacillus subtilis – esporulado – ATCC 6633, Candida albicans – ATCC 10231, Pseudomonas aeruginosa – ATCC 9027, Salmonella sp – ATCC 14028, Micrococcus luteus – in house, Staphylococcus aureus – ATCC 6538, Escherichia coli – ATCC 8739. O Protocolo define a preparação do sanitizante, contaminação do cupom representativo, recuperação por Rodac, contaminação do cupom seguida de sanitização (limpeza), leitura de resultados, descarte de resíduos e critérios de aceitação.

- RVMC.CQM.001.18, revisão 01 - "Relatório de validação de solução sanitizantes – Avaliação da recuperação por placas Rodac", aprovado em 20/02/2018, do produto Divosan Divosept – 1%. A avaliação da recuperação foi realizada

em cupons representativos das principais superfícies que fazem parte da área produtiva e do laboratório de microbiologia. Foram utilizados os seguintes cupons: aço inoxidável que representa: máquina, bancadas e utensílios de aço inoxidável; piso que representa: superfície de pisos; vidro que representa: superfície de visores de portas e parede. Constatam do relatório: equipamentos utilizados com suas respectivas marcas, tag e validade de calibração; materiais e reagentes utilizados informando lote, fornecedor, validade, lote de autoclavagem; microrganismos utilizados com ATCC, fornecedor e lote; resultados das medidas das 3 leituras de cada um dos cupons, para cada um dos micro-organismos se ser sanitizado (recuperação) e após a sanitização sendo que neste caso também houve cálculo das reduções logarítmicas de cada um dos microrganismos, conforme POP/LIM/084. Verificados os resultados de eficiência após 7 dias, 14 dias, 21 dias e após 1 mês em superfície de aço inoxidável, piso e vidro. Foi concluído que a taxa de recuperação dos microrganismos se apresentaram acima dos critérios de aceitação, evidenciando que há redução dos microrganismos inoculados nas superfícies testadas. O cálculo da redução logarítmica demonstrou que em todos os tempos de estudo (7, 14, 21 dias e 1 mês) houve redução de 2 log para microrganismos esporulados (*Aspergillus brasiliensis* e *Bacillus subtilis*) e redução de 3 log para os demais microrganismos (*Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, e *Escherichia coli*). Foi concluído que a utilização do sanitizante dentro do ambiente produtivo é eficaz, bem como pode-se garantir prazo de validade de um mês para o sanitizante Divosan Divosept após diluição.

- PVMC.CQM.002.18, revisão 00 - "Protocolo de validação de soluções sanitizantes – Avaliação da recuperação por placas Rodac", aprovado em 03/01/2018, referente ao produto Duocid – 1%, que teve como objetivo verificar a redução microbiana das superfícies, quando as mesmas são submetidas à sanitização com Duocid. Foram utilizados os seguintes meios de cultura: Tryptic Soy Broth, Tryptic Soy Agar, Sabouraud Dextrose Agar, Tween 80, Cloreto de sódio. Foram utilizados os microrganismos: *Aspergillus brasiliensis* – esporulado – ATCC 16404, *Bacillus subtilis* – esporulado – ATCC 6633, *Candida albicans* – ATCC 10231, *Pseudomonas aeruginosa* – ATCC 9027, *Salmonella sp* – ATCC 14028, *Micrococcus luteus* – in house, *Staphylococcus aureus* – ATCC 6538, *Escherichia coli* – ATCC 8739. O Protocolo define a preparação do sanitizante, contaminação do cupom representativo, recuperação por Rodac, contaminação do cupom seguida de sanitização (limpeza), leitura de resultados, descarte de resíduos e critérios de aceitação.

- RVMC.CQM.002.18, revisão 01 - "Relatório de validação de solução sanitizantes – Avaliação da recuperação por placas Rodac", aprovado em 20/02/2018, referente ao produto Duocid – 1%. A avaliação da recuperação foi realizada em cupons representativos das principais superfícies que fazem parte da área produtiva e do laboratório de microbiologia. Foram utilizados os seguintes cupons: aço inoxidável que representa: máquina, bancadas e utensílios de aço inoxidável; piso que representa superfície de pisos; vidro que representa superfície de visores de portas e parede. Constatam do relatório: equipamentos utilizados com suas respectivas marcas, tag e validade de calibração; materiais e reagentes utilizados com lote, fornecedor, validade, lote autoclavagem; microrganismos utilizados com ATCC, fornecedor e lote; resultados das medidas das 3 leituras de cada um dos cupons, para cada um dos microrganismos a ser sanitizado (recuperação) e após a sanitização sendo que, neste caso, também houve cálculo das reduções logarítmicas de cada um dos microrganismos, conforme POP/LIM/084. Verificados os resultados de eficiência após 7 dias, 14 dias, 21 dias e após 1 mês em superfície de inox, piso e vidro. Foi concluído que a taxa de recuperação dos microrganismos se apresentaram acima dos critérios de aceitação evidenciando que há redução dos microrganismos inoculados nas superfícies testadas. O cálculo da redução logarítmica demonstrou que em todos os tempos de estudo (7, 14, 21 dias e 1 mês) houve redução de 2 log para microrganismos esporulados (*Aspergillus brasiliensis* e *Bacillus subtilis*) e redução de 3 log para os demais microrganismos (*Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, e *Escherichia coli*). Foi concluído que a utilização do sanitizante dentro do ambiente produtivo é eficaz, bem como pode-se garantir prazo de validade de um mês para o sanitizante Duocid após diluição.

- PVMC.CQM.003.18, revisão 00 - "Protocolo de validação de soluções sanitizantes – Avaliação da recuperação por placas Rodac", aprovado em 03/01/2018, referente ao produto Oxivir Five 1:64, que teve como objetivo verificar a redução microbiana das superfícies, quando as mesmas são submetidas à sanitização com Oxivir Five. Foram utilizados os seguintes meios de cultura: Tryptic Soy Broth, Tryptic Soy Agar, Sabouraud Dextrose Agar, Tween 80, Cloreto de sódio. Foram utilizados os microrganismos: Aspergillus brasiliensis – esporulado – ATCC 16404, Bacillus subtilis – esporulado – ATCC 6633, Candida albicans – ATCC 10231, Pseudomonas aeruginosa – ATCC 9027, Salmonella sp – ATCC 14028, Micrococcus luteus – in house, Staphylococcus aureus – ATCC 6538, Escherichia coli – ATCC 8739. O Protocolo define a preparação do sanitizante, contaminação do cupom representativo, recuperação por Rodac, contaminação do cupom seguida de sanitização (limpeza), leitura de resultados, descarte de resíduos e critérios de aceitação.

- RVMC.CQM.003.18, revisão 01 - "Relatório de validação de solução sanitizantes – Avaliação da recuperação por placas Rodac", aprovado em 20/02/2018, referente ao produto Oxivir Five 1:64. A avaliação da recuperação foi realizada em cupons representativos das principais superfícies que fazem parte da área produtiva e do laboratório de microbiologia. Foram utilizados os seguintes cupons: aço inoxidável que representa máquina, bancadas e utensílios de aço inoxidável; piso que representa superfície de pisos; vidro que representa superfície de visores de portas e parede. Constam do relatório: equipamentos utilizados com suas respectivas marcas, tag e validade de calibração; materiais e reagentes utilizados com lote, fornecedor, validade, lote autoclavagem; microrganismos utilizados com ATCC, fornecedor e lote; resultados das medidas das 3 leituras de cada um dos cupons, para cada um dos microrganismos se ser sanitizado (recuperação) e após a sanitização sendo que neste caso também houve cálculo das reduções logarítmicas de cada um dos microrganismos, conforme POP/LIM/084. Verificados os resultados de eficiência após 7 dias, 14 dias, 21 dias e após 1 mês em superfície de inox, piso e vidro. Foi concluído que a taxa de recuperação dos microrganismos se apresentaram acima dos critérios de aceitação evidenciado que há redução dos microrganismos inoculados nas superfícies testadas. O cálculo da redução logarítmica demonstrou que em todos os tempos de estudo (7, 14, 21 dias e 1 mês) houve redução de 2 log para microrganismos esporulados (Aspergillus brasiliensis e Bacillus subtilis) e redução de 3 log para os demais microrganismos (Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella sp, Micrococcus luteus, Staphylococcus aureus, e Escherichia coli). Foi concluído que a utilização do sanitizante dentro do ambiente produtivo é eficaz, bem como pode-se garantir prazo de validade de um mês para o sanitizante Oxivir Five após diluído.

9-4 Registros de produção

Foi verificada cópia dossiê de produção do lote 24890 do medicamento Betrat, que estava sendo fabricado na produção durante o tour. Não foi verificada divergência na formulação registrada em relação a que estava sendo fabricada, sendo realizada essa avaliação durante o tour e por meio de cópia dessa ordem de produção. Foi avaliada a ordem de produção parcial do produto que estava na área de produção, não sendo verificado nenhum problema em relação ao registro no processo de fabricação. Constando as fichas de limpeza, liberação das áreas e fichas de pesagem. Foi verificado também o dossiê de produção do medicamento Betrat comprimido, lote nº 23730, de 13/11/2017. Foi verificado que a fabricação ocorreu conforme previsto no registro do medicamento, com todos os registros realizados durante a fabricação de acordo. Foi verificada apenas uma divergência na sequência da ordem de produção com relação aos horários, a qual não foi verificada em outros dois lotes apresentados 23728 e 23729, onde constam as mesmas etapas de fabricação. Foi esclarecido que duas etapas podem ocorrer de forma concomitante ou sequencial, sendo uma realizada de forma manual e outra no granulador utilizando malhas diferentes. Em relação à outra divergência, foi esclarecido tratar-se de erro na hora de informar o horário do início da classificação, a qual deve ocorrer após a secagem na estufa.

Foram verificados os últimos lotes 23557 e 23558 produzidos do medicamento Bioflan. Não foram verificadas

