

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Fármacos – Complexo Tecnológico de
Medicamentos (CTM)

Curso de Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Rodrigo Pereira Gomes Corrêa

A Importância da Validação de Controladores Lógicos Programáveis na
Qualificação de Equipamentos de Produção e de Controle de Qualidade.

Rio de Janeiro

2012

Rodrigo Pereira Gomes Corrêa

A Importância da Validação de Controladores Lógicos Programáveis na
Qualificação de Equipamentos de Produção e de Controle de Qualidade.

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Fundação
Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos –
Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM), como
requisito de obtenção do título de Especialista em
Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Orientador:
Professora Elizabeth Nimrichter de Almeida, M.Sc.

Rio de Janeiro

2012

Rodrigo Pereira Gomes Corrêa

A Importância da Validação de Controladores Lógicos Programáveis na
Qualificação de Equipamentos de Produção e de Controle de Qualidade.

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Fundação
Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos –
Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM), como
requisito de obtenção do título de Especialista em
Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Orientador:
Professora Elizabeth Nimrichter de Almeida, M.Sc.

Aprovada em 05 de Outubro de 2012

Banca Examinadora

Elizabeth Nimrichter de Almeida

Alexandre Campos de França

Érica Matildes Trindade

Rio de Janeiro

2012

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/Farmanguinhos/FIOCRUZ-RJ

C824i

Corrêa, Rodrigo Pereira Gomes

A Importância da validação de controladores lógicos programáveis na qualificação de equipamentos de produção e de controle de qualidade/ Rodrigo Pereira Gomes Corrêa. Rio de Janeiro, 2012.

xiv, 41 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Elizabeth Nimrichter de Almeida, M.Sc.

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2012.

Bibliografia: f. 41

1. Indústria Farmacêutica. 2. Validação de sistemas computadorizados. I. Título

CDD 658.562

Dedicatória

A minha esposa Danielle
e minhas filhas Maria Luísa e Manuela

Agradecimentos

Agradeço à minha esposa, Danielle Corrêa, e às minhas filhas Maria Luísa e Manuela por todos os momentos de alegria que proporcionam em minha vida, são elas que me motivam a todo dia enfrentar os mais variados desafios que a vida me coloca.

À minha mãe, Baby, por todo o apoio, esforço e incentivo em nunca deixar de estudar. A minha madrinha, Therezinha, por todo incentivo e suporte financeiro durante toda a minha vida acadêmica.

Ao amigo Alexandre Campos de França pela co-orientação para a execução deste trabalho através dos diversos artigos fornecidos e por compartilhar as opiniões sobre os mais diversos assuntos durante as caminhadas após o almoço.

À Saíde Maria Tebet Barreto Queiroz por ter aberto a porta do mercado farmacêutico dando início a minha carreira profissional, não esquecerei jamais, as palavras de incentivo e puxões de orelha.

À Jaime Washington González Alfaro, Heyder Torres Serbeto e Jussara Alves Martins, por terem me dado a oportunidade de aprender e trabalhar com as atividades de validação na indústria farmacêutica e por serem amigos sempre dispostos a ajudar.

À toda a equipe do Núcleo de Validação e Qualificação (NVQ) pela troca de idéias e experiências que sempre enriquecem a nossa vida.

À Elizabeth Nimrichter de Almeida pelo incentivo em me matricular neste curso, pela disposição em me orientar na elaboração deste trabalho de conclusão e pela confiança depositada em mim para desenvolvimento de todas as atividades no NVQ.

À Professora Carmen Lucia Pagotto, coordenadora do curso de especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, pelo apoio e paciência para a conclusão deste trabalho.

À Fundação Oswaldo Cruz e ao Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos pela oportunidade de cursar esta Especialização.

Epígrafe

“Seu trabalho vai ocupar uma grande parte da sua vida, e a única maneira de estar verdadeiramente satisfeito é fazendo aquilo que você acredita ser um ótimo trabalho. E a única maneira de fazer um ótimo trabalho é fazendo o que você ama fazer. Se você ainda não encontrou, continue procurando.”

Steve Jobs

Resumo

Com a evolução tecnológica, a automação, através da utilização de sistemas computadorizados de equipamentos tornou cada vez mais presente na indústria, como forma de aumentar a produtividade sem perder o foco na excelência e na qualidade nos produtos a serem manufaturados. Na indústria farmacêutica esta evolução está presente em equipamentos produtivos, de controle e de gestão.

A partir da utilização destes sistemas computadorizados, a necessidade de se regular a utilização destes equipamentos e garantir a qualidade das informações recebidas e as ações resultantes de comandos inseridos nestes sistemas. A partir dos anos 80, iniciaram as publicações de guias para a inspeção de sistemas informatizados em Processamento Farmacêuticos, também conhecido como “bluebook”. A ANVISA, através da Resolução do Diretório Colegiado (RDC) número 17 de 16 de Abril de 2010, implementou regulamentos específicos para o uso de sistemas computadorizados.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é apresentar a importância da validação dos sistemas computadorizados através dos requisitos necessários para sua implementação e manutenção e servir como base de pesquisa para equipes de validação interessadas no assunto.

Palavras chave: Indústria Farmacêutica, Validação de Sistemas Computadorizados

Abstract

With technological development, automation, through the use of computerized equipment has become increasingly present in the industry as a way to increase productivity without losing the focus on excellence and quality products to be manufactured. In the pharmaceutical industry this trend is present in production equipment, control and management.

From the use of these computer systems, the need to regulate the use of such equipment and ensure the quality of information received and actions resulting from commands contained in these systems. From 80 years, began the publication of guidelines for inspection of computerized systems in pharmaceutical processing, also known as "bluebook". ANVISA, through Resolution Directory Board number 17, April 16, 2010, has implemented specific regulations for the use of computerized systems.

Thus, the aim of this paper is to present the importance of validation of computer systems through the requirements needed for its implementation and maintenance and serve as a basis to search for validation teams interested in the subject.

Keywords: Pharmaceutical Industry, Computerized Systems Validation

Índice de Figuras

Figura 1: Ciclo do PDCA	15
Figura 2: Ciclo de vida de um software.	24
Figura 3: Etapas de validação de sistemas computadorizados.....	28

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação de hardwares.....	25
Tabela 2: Classificação de Softwares	25
Tabela 3: Períodos e eventos operacionais durante a vida de sistemas computadorizados.....	38

Lista de Siglas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AR – Análise de Risco

ASTM – American Society for Testing and Materials

BPF – Boas Práticas de Fabricação

BPx – Boas Práticas de Fabricação ou Distribuição ou Laboratório ou Clínicas ou conjunto de todas.

CEP – Controle Estatístico de Processo

CFR – Code of Federal Regulations

CLP – Controladores Lógicos Programáveis

CNC – Controlador Numérico Computadorizado

ERP – Enterprise Resource Planning

ERU – Especificações de Requerimento do Usuário

EUA – Estados Unidos da America

FDA – Food and Drug Administration

FMEA – Failure Model and Effect Analysis

GAMP – Good Automated Manufacturing Process

GMP – Good Manufacturing Practice (Sigla em inglês para BPF)

GxP – Good x Practice (Sigla em inglês para BPx)

ICH – Conferência Internacional de Harmonização

IHM – Interface Homem Máquina

ISO – International Organization of Standardization

ISPE – International Society of Pharmaceutical Engineering

LIMS – Laboratory Information Management System

MRP – Material Requirement Planning

PMV – Plano Mestre de Validação

QD – Qualificação de Design

QI – Qualificação de Instalação

QO – Qualificação de Operação

QP – Qualificação de Performance

RDC – Resolução do Diretório Colegiado

SDCD - Sistema Digital de Controle Distribuído

UK – United Kingdom (sigla para Reino Unido em inglês)

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. O CONCEITO DE QUALIDADE	15
1.2 A QUALIDADE E AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	16
2.OBJETIVO E JUSTIFICATIVA	17
3. DESENVOLVIMENTO	18
3.1 VALIDAÇÃO	18
3.2 PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO	18
3.3 O PROCESSO DE VALIDAÇÃO	19
3.4 A VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	19
3.4.1 Registros Eletrônicos	21
3.4.2 Assinaturas Eletrônicas	21
3.5 O GAMP	21
3.6 CICLO DE VIDA DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	22
3.7 ANALISE DE RISCO	25
3.8 REQUERIMENTOS DO USUÁRIO PARA SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	27
4.0 ÁREAS DE APLICAÇÃO	29
4.0.1 Pesquisa e Desenvolvimento	29
4.0.10 Vendas	31
4.0.11 Faturamento e Expedição	31
4.0.12 Atendimento ao cliente	32

4.0.13 Documentação.....	32
4.0.14 Qualidade	32
4.0.15 Instalações.....	32
4.0.16 Manutenção	33
4.0.16 Treinamentos.....	33
4.0.17 Utilidades	33
4.0.2 Registro.....	29
4.0.3 Planejamento de Produção (MRP).....	29
4.0.4 Compra de Materiais Produtivos	29
4.0.5 Recebimento de Materiais Produtivos.....	30
4.0.6 Armazenagem de Materiais Produtivos.....	30
4.0.7 Central de Pesagem	30
4.0.8 Produção.....	30
4.0.9 Armazenagem de Produtos	31
5.0 IMPLEMENTAÇÃO.....	35
6.0 COMO MANTER.....	37
7.0 CONCLUSÃO	40
8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

1.1. O CONCEITO DE QUALIDADE

A partir da década de 20, através de W. A. Shewart começou-se o questionamento com a qualidade e com a variabilidade na produção de bens e serviços. Shewart foi o desenvolvedor de um sistema de mensuração de tais variabilidades, que ficou conhecido como Controle Estatístico de Processo (CEP). Foi também o criador do Ciclo PDCA, método utilizado para se atingir resultados dentro de um sistema de gestão em qualquer empresa de forma a garantir o sucesso nos negócios, independentemente da área de atuação da empresa, através do Planejamento (P-Plan), Execução (D-Do), Verificação (C-Check) e Ação (A-Action). O ciclo começa pelo planejamento, em seguida a ação ou conjunto de ações planejadas são executadas, checa-se se o que foi feito estava de acordo com o planejado, constantemente e repetidamente (ciclicamente), e toma-se uma ação para eliminar ou ao menos mitigar defeitos no produto ou na execução.

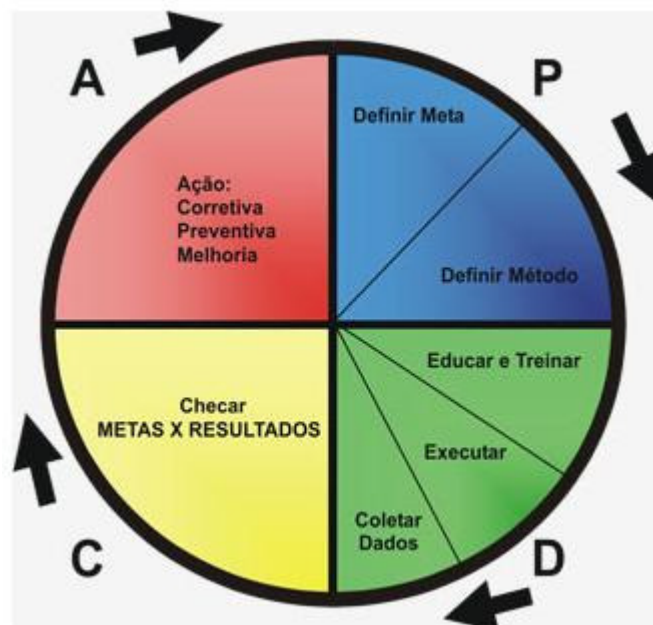


Figura 1: Ciclo do PDCA

Na década de 50, surgiu a preocupação com a gestão da qualidade, que trouxe uma nova filosofia gerencial com base no desenvolvimento e na aplicação de conceitos, métodos e técnicas adequados a uma nova realidade. A *gestão da qualidade total*, como ficou conhecida essa nova filosofia gerencial, marcou o deslocamento da análise do produto ou serviço para a concepção de um sistema da qualidade. A qualidade deixou de ser um aspecto do produto e responsabilidade apenas de departamento específico, e passou a ser um problema da empresa, abrangendo, como tal, todos os aspectos de sua operação.

1.2 A QUALIDADE E AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Com a evolução do conceito de qualidade iniciou-se nos EUA, ainda na década de 50, a grande ênfase em Boas Práticas de Fabricação (BPF), diretamente interligada e decorrente da ação regulatória da FDA (Food and Drug Administration), órgão regulatório Norte Americano. As BPFs, ou em inglês Good Manufacturing Practices (GMP), são um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja incumbência é zelar pelo bem estar da comunidade (Pereira Filho & Barroco, 2004).

2. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

Com a evolução tecnológica, equipamentos produtivos, equipamentos de controle de qualidade e sistemas de gestão tornaram-se cada vez mais complexos e mais interligados por sistemas computadorizados. Os dados obtidos ou gerados por estes sistemas atestam o nível de qualidade atingido por um medicamento e por conseqüência se estes medicamentos encontram-se próprios para o uso, interferindo diretamente na saúde daqueles que o utilizam. Mas como assegurar que estes dados estão corretos e são seguros e confiáveis? Através de pesquisa bibliográfica e documental pretende-se apresentar a resposta para a pergunta formulada.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 VALIDAÇÃO

Com as BPFs implantadas em meados da década de 70, o conceito de validação foi proposto pela primeira vez por dois funcionários do FDA, Ted Byers e Bud Loftus, a fim de melhorar a qualidade de produtos farmacêuticos (Agalloco 1995).

O conceito de validação foi inicialmente desenvolvido para equipamentos e processos e derivado das práticas de engenharia usadas na entrega de grandes peças de equipamentos que seriam fabricadas, testadas, entregues e aceitas de acordo com um contrato (Hoffmann et al. 1998).

O uso de validação difundiu-se para outras áreas da indústria depois que vários problemas em grande escala evidenciaram os riscos potenciais no projeto destes produtos.

A FDA definiu validação como *"Elaboração de uma evidência documentada que apresenta um alto grau de segurança de que um processo específico irá produzir de maneira consistente um produto que atende as especificações pré-determinadas e os atributos de qualidade."* (FDA, 1987).

Um sistema adequadamente projetado irá fornecer um alto grau de segurança que cada passo, o processo, e qualquer mudança foi adequadamente avaliados antes de sua implementação. Teste de uma amostra de um produto final não é considerado evidência suficiente de que cada produto dentro de um lote atende às especificações exigidas.

3.2 PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO

O Plano Mestre de Validação (PMV) é definido como um documento que descreve como o programa de validação será executado em uma instalação. É o documento que descreve os princípios envolvidos na qualificação de uma instalação, define as áreas e sistemas a serem validados e fornece um programa escrito para alcançar e manter uma instalação qualificada, com

processos validados. É a base para o programa de validação e devem incluir validação de processos, instalações e qualificação de utilidade e de validação, qualificação de equipamentos, limpeza e validação de sistemas computadorizados. Estabelecem uma expectativa de que as diferentes partes do processo de produção são bem definidas e controladas, de tal forma que os resultados de produção não irão mudar substancialmente ao longo do tempo.

3.3 O PROCESSO DE VALIDAÇÃO

O processo de validação consiste em identificar e testar todos os aspectos de um processo que poderá afetar o teste final do produto. Antes do teste de um processo, o sistema deve ser devidamente qualificado. A Qualificação inclui as seguintes etapas:

- Qualificação de Design (QD) - Define as especificações funcionais e operacionais do instrumento, equipamento, programa e detalhes que justifiquem a escolha de um fornecedor. Nesta etapa é elaborada e apresentada as Especificações de Requerimento do Usuário (ERUs).
- Qualificação de instalação (QI) - Demonstra que o processo ou equipamento atende todas as especificações, está instalado corretamente, e todos os componentes necessários e documentos necessários para operação contínua estão instalados no local.
- Qualificação Operacional (QO) - Demonstra que todas as facetas do processo ou equipamento estão operando corretamente.
- Qualificação de Performance (QP) - Demonstra que o processo ou equipamento executa conforme o esperado de forma consistente ao longo do tempo.

3.4 A VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

Os requisitos de validação foram naturalmente ampliados para abranger sistemas informatizados utilizados tanto no desenvolvimento como na produção de produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. Em 1983, o FDA publicou

um guia para a inspeção de sistemas informatizados em Processamento Farmacêuticos, também conhecido como o 'bluebook "(FDA, 1983). Tanto o FDA, a UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a ANVISA, através da Resolução do Diretório Colegiado (RDC) número 17 de 16 de Abril de 2010, tem seções com os regulamentos específicos para o uso de sistemas computadorizados

Os princípios gerais da validação de Software (FDA, 2002) definem que a *"verificação de um Software fornece evidência objetiva de que as saídas de projeto de uma fase específica do ciclo de vida de desenvolvimento de software atender a todos os requisitos especificados para esta fase.* "Ela também define validação como *" confirmação por exame e fornecimento de evidência objetiva de que as especificações de software estejam em conformidade com as necessidades do usuário e utilização prevista, e que os requisitos específicos implementados através de software podem ser cumpridos de forma consistente".* O software de validação de diretriz afirma: "O processo de desenvolvimento de software deve ser suficientemente bem planejada, controlada e documentada para detectar e corrigir resultados inesperados de mudanças de software." (Weichel 2004). Entre 1997 e 2001 mais de vinte cartas de advertência emitida pelo FDA para as empresas farmacêuticas citou especificamente problemas em validação de sistema computadorizados.

Um dos principais deveres das indústrias farmacêuticas é garantir a integridade das informações relacionadas a todo ciclo de vida de um medicamento, desde a fase de pesquisa, desenvolvimento, registro, produção, distribuição e eventuais devoluções. Este dever é conhecido como rastreabilidade, ou seja, o fato de podermos realizar ações, investigações e tomar decisões com base nas informações.

Grande parte destas informações, relacionadas à rastreabilidade, encontram-se hoje baseadas em sistemas computadorizados, desta forma o 21 CFR Part 11 procura estabelecer requisitos que garantam que os sistemas possuam integridade e confiáveis.

O 21 CFR Part 11 é uma legislação elaborada pelo FDA, onde, CFR (Code of Federal Regulations) são as legislações americanas relacionadas às agências regulatórias entre outras, 21 é o código correspondente ao FDA, Part 11 é o capítulo que estabelece os requisitos que os sistemas computadorizados devem atender.

As garantias para os sistemas baseiam-se em dois tipos de elementos, os registros eletrônicos e as assinaturas eletrônicas.

3.4.1 Registros Eletrônicos

Registros eletrônicos podem ser definidos com qualquer combinação de texto, gráficos, dados, sons e/ou esquemas representados em forma digital.

3.4.2 Assinaturas Eletrônicas

Compilação de dados computadorizados ou qualquer símbolo ou série de símbolos executados, adaptados ou autorizados, por uma pessoa para ser legalmente vinculado como equivalente a sua manuscrita. (Giampietro, 2008)

Provavelmente a melhor orientação conhecida pela indústria está disponível no Guia GAMP, agora em sua quinta edição e conhecido como GAMP v.5 publicado pela International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE (2008). Esta orientação dá conselhos práticos sobre como satisfazer os requisitos regulamentares.

3.5 O GAMP

O ISPE como uma associação sem fins lucrativos elaborou e desenvolveu o GAMP que tem como objetivo atender sistemas informatizados que estão aptos para o uso pretendido e atender os atuais requisitos regulatórios, através do desenvolvimento baseado nas boas práticas existentes na indústria de maneira eficiente e eficaz.

O GAMP fornece orientações práticas que facilitam a interpretação das exigências regulatórias, estabelece uma linguagem comum e terminologia

padronizada, promove um sistema de abordagem de ciclo de vida baseado em boas práticas e esclarece papéis e responsabilidade.

Não é uma norma, mas sim oferecer orientação objetiva, formas de abordagens e ferramentas para o usuário.

Quando aplicado, com experiência e bom senso, o Guia oferece uma robusta abordagem de baixo custo.

A abordagem descrita neste documento é projetada para ser compatível com uma ampla gama de outros modelos, métodos e sistemas

Sempre que possível, a terminologia é harmonizada com o padrão de fontes internacionais, como a Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) e ISO.

Este Guia pretende ser totalmente compatível com a abordagem descrita na American Society for Testing and Materials (ASTM) E2500 Guia Padrão para Especificação, Verificação e Design, de Sistemas de Produção Farmacêutica e Biofarmacêutica e Equipamentos.

3.6 CICLO DE VIDA DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

O ciclo de vida sistema informatizado engloba todas as atividades desde o conceito inicial até a aposentadoria.

O ciclo de vida para qualquer sistema consiste em quatro fases principais: conceito, projeto, operação e aposentadoria

Durante a fase de conceito, a empresa considera oportunidades para automatizar um ou mais processos de negócios, baseada nas necessidades de negócios e benefícios. Normalmente, nesta fase, os requisitos iniciais serão desenvolvidos e as possíveis soluções consideradas. A partir de uma compreensão inicial de escopo, custos e benefícios é tomada uma decisão sobre a possibilidade de avançar para a fase do projeto.

A fase de projeto envolve planejamento da avaliação de fornecedores, e seleção, vários níveis de especificação, configuração (ou codificação para aplicativos personalizados), e verificação levando à aceitação e liberação para operação. Gerenciamento de risco é aplicado para identificar riscos e para remover ou reduzi-los a um nível aceitável.

Operação do sistema, normalmente, é a fase mais longa, os procedimentos operacionais deverão ser aplicados por pessoal que tenha formação adequada, educação e experiência. Controle de manutenção (incluindo a segurança), adequação ao uso pretendido, e de conformidade são aspectos-chave. A gestão de mudanças de impacto diferentes, escopo e complexidade é uma atividade importante durante esta fase.

A fase final é a aposentadoria definitiva do sistema. Envolve decisões sobre retenção de dados, migração, ou a destruição, e a gestão desses processos.

Fornecedores de produtos e serviços devem ser envolvidos em todo o ciclo de vida. Pode ser apropriado delegar muitas das atividades descritas a fornecedores, sujeito a avaliação satisfatória e medidas de controle de fornecedores.

Um inventário de sistemas informatizados deve ser mantido. A avaliação de GxP deve ser realizada no início da fase de projeto para determinar se um sistema é GxP regulamentado, em caso afirmativo, quais os regulamentos específicos aplicáveis, e aos quais as partes do sistema que forem aplicáveis. Esta deve ser realizada como parte da avaliação de risco inicial do sistema. Para sistemas semelhantes, pode ser apropriado basear a avaliação GxP sobre os resultados de uma avaliação prévia desde que a empresa tem um procedimento adequado estabelecido.

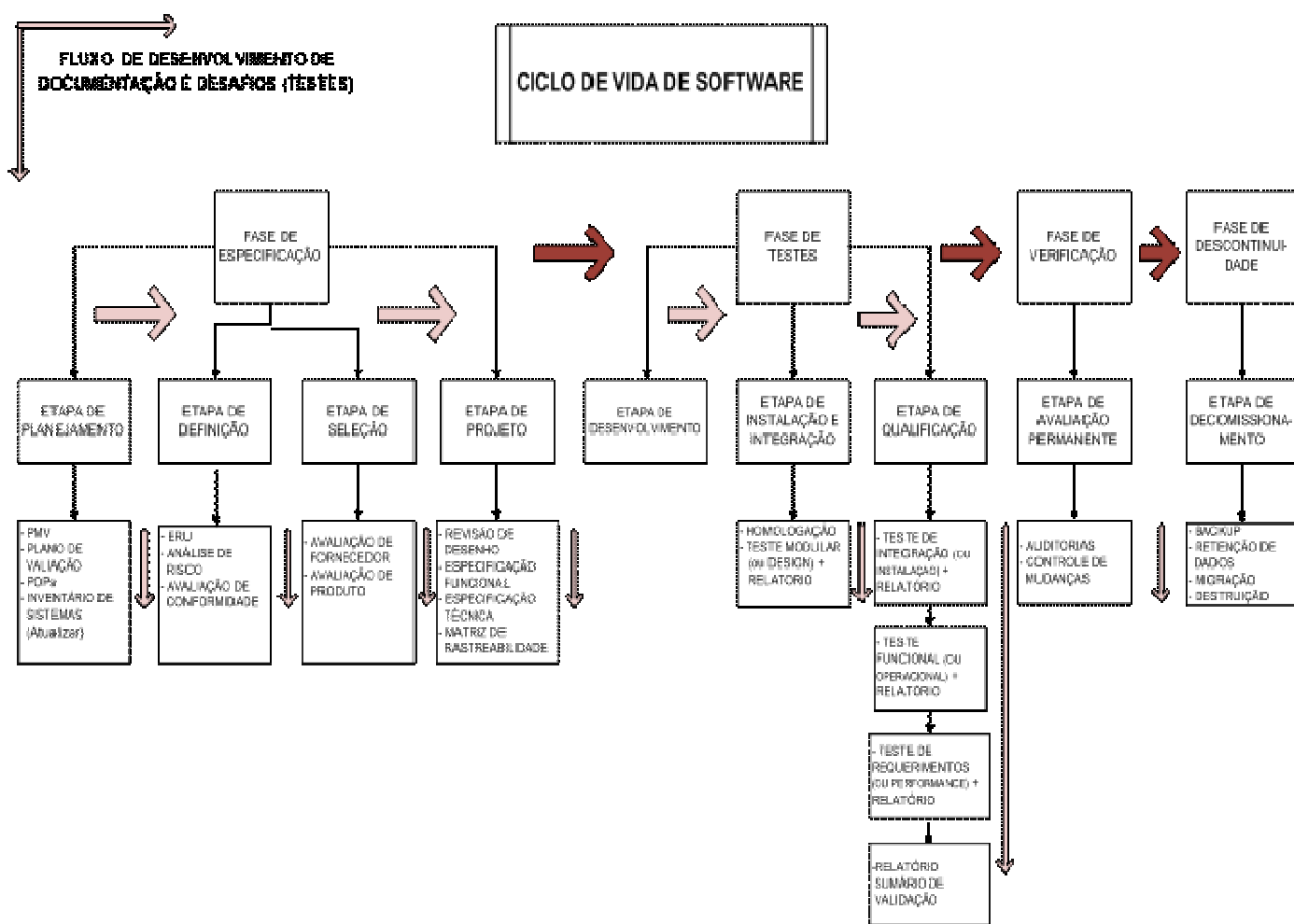


Figura 2: Ciclo de vida de um software.

De acordo com a classificação que a metodologia GAMP (versão nº. 5) preconiza, os softwares podem ser classificados em 4 grupos e os hardwares em 2 grupos, mensurando com isto, a criticidade dos mesmos.

Para Hardwares, equipamentos de laboratório e equipamentos de produção:

Tabela 1: Classificação de hardwares

Classificação ANVISA	Dados	Descrição	Categoria GAMP	Modelo de A.R.
1	Componentes de Hardware padrão	São equipamentos ou parte de equipamentos que não são desenvolvidos exclusivamente para o sistema que é validado.	1 (standard)	GAMP
2	Componentes de Hardware Customizados	São equipamentos ou parte de equipamentos que são desenvolvidos exclusivamente para o sistema que é validado.	2 (Custom)	GAMP ou FMEA

Fonte: GAMP V.5

Para Sistema (Softwares, Planilhas de Eletrônicas e Banco de Dados):

Tabela 2: Classificação de Softwares

Classificação ANVISA	Dados	Descrição	Categoria GAMP	Exemplo	Modelo de A.R.
1	Software de Infra-estrutura	Constitui-se por elementos ligados para formar um ambiente integrado para executar e suportar as aplicações e serviços.	1	Sistema Operacional / Linguagens de programação	GAMP
2	Software não Configurável	Softwares padrões que não podem ser alterados (prateleira).	3	Softwares Eq. Laboratório	GAMP ou FMEA
3	Software Configurável	Softwares com funções que são configuráveis, desenvolvidos ou customizados para uso específico.	4	- LIMS - ERP	GAMP ou FMEA
	Software Customizável		5	- Planilhas Eletrônicas	

Fonte: GAMP V.5

3.7 ANÁLISE DE RISCO

É utilizada para detectar falhas antes que elas ocorram. Possibilita analisar uma planta, sistema de utilidades, equipamentos, processos, identificando os parâmetros críticos ao negócio, à qualidade do produto, ou serviço fornecido.

Consiste na identificação de falhas que existem, ou com alguma possibilidade de ocorrer, que podem provocar danos, bem como na análise e avaliação de riscos associados com exposição aos mesmos. Inicia-se com uma descrição bem definida do problema ou risco em questão, frente a um objeto de estudo.

Determinar os riscos colocados por um sistema informatizado requer uma compreensão comum e compartilhada dos seguintes pontos: impacto do

sistema informatizado na segurança do paciente, qualidade do produto e integridade de dados, processos de negócio suportados, atributos críticos de qualidade para sistemas que monitoraram ou controlam parâmetros críticos do processo, requisitos do usuário, requisitos regulatórios, projeto de abordagem (contratos, métodos, cronogramas), componentes do sistema e da arquitetura, funções do sistema, capacidade do fornecedor

A organização também deve considerar outros riscos aplicáveis, tais como segurança, saúde e meio ambiente.

Gestão dos riscos pode ser obtida por: eliminação pelo design, redução a um nível aceitável e a verificação para demonstrar que os riscos são administrados a um nível aceitável.

É desejável para eliminar o risco, se possível, modificar processos ou o projeto do sistema. Revisões de projeto podem desempenhar um papel fundamental na eliminação de riscos de projeto.

Riscos que não podem ser eliminados pelo projeto devem ser reduzidos para um nível aceitável por controles ou procedimentos manuais. Redução do risco inclui a aplicação de controles para reduzir a gravidade, diminuir a probabilidade ou aumentar detectabilidade.

Uma abordagem sistemática deve ser definida para verificar que o risco associado a um sistema tem sido gerido a um nível aceitável. A extensão total da verificação e o nível de detalhe da documentação devem ser baseados no risco para a segurança do paciente, qualidade do produto, integridade de dados e ter em ciência da complexidade e novidade do sistema.

As informações necessárias para realizar avaliações de risco podem se tornar disponíveis, e deve ser considerado, em diferentes fases do ciclo de vida. Por exemplo, os riscos de alto nível associados a um processo de negócio precisam ser entendidos antes que os riscos associados com funções específicas de sistemas informatizados possam ser avaliados.

A criticidade de um processo de negócio independe se este é manualmente processado, semi-automático ou totalmente automatizado. Sistemas que suportam processos críticos incluem aqueles que: geram, manipulam, ou controlam dados que garantindo sua segurança e eficácia, controlam de parâmetros críticos e dados pré-clínicos, o desenvolvimento clínico e controle de fabricação ou fornecem dados ou informações para a liberação do produto, dados de controle ou informações necessárias em caso de recall de produtos, controlam registros de eventos adversos ou queixa ou gravação de relatórios em apoio à Farmacovigilância.

3.8 REQUERIMENTOS DO USUÁRIO PARA SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

Em artigo escrito por Nicolás Cosentino e colaboradores, baseados nas orientações do GAMP, estes destacam as Especificações de Requerimentos do Usuário, ou em inglês User Requirements Specification (URS)., no contexto do ciclo de vida de sistemas computadorizados, onde esta, é uma etapa muito importante para o sucesso de um projeto de automação e/ou informatização de um processo, pois elaborado de forma clara, objetiva e precisa, possibilita a escolha do melhor fornecedor, produz especificações funcionais detalhadas e precisas, produz especificações de projeto, referências para a análise de risco, possibilitando a avaliação do maior número possível de probabilidades de falha, configuração do sistema, redução de custos posteriores ao projeto, entre outros.

A URS tem papel muito importante na Validação de Sistemas Computadorizados, desta forma pode se observar que a elaboração de uma documentação tão importante e que tem poder para alterar totalmente o custo e escopo de um projeto, não pode ser descrita de qualquer forma ou por apenas um usuário, e necessária a formação de uma equipe multidisciplinar para que todas as necessidades sejam identificadas e descritas.

Requisitos mal elaborados acarretarão, no futuro, na necessidade de novo investimento, disponibilidade de profissionais para acompanhamento das

adequações e transtornos caso não seja possível corrigir falhas resultantes de algum requisito descrito de forma incorreta.

Nesta fase deve-se ser cauteloso e atentar para as reais necessidades, uma vez que, uma URS bem elaborada reduz tempo e custo e aumenta a confiabilidade de um projeto.

Uma URS define clara, objetiva e precisamente, o que os usuários desejam que um sistema faça. Ela define as funções a serem executadas, os dados com os quais o sistema irá operar e o ambiente em que irá operar, a URS deve definir também requisitos não funcionais, tais como o tempo e o custo do projeto.

A URS deverá referir e interpretar as normas BPx relevantes, como o apoio para o time de projeto e para o fornecedor, de forma a desenvolver o sistema de acordo com os requerimentos destas normas BPx.

Cada requerimento deverá ser testado ou verificado como apresentado na figura abaixo.

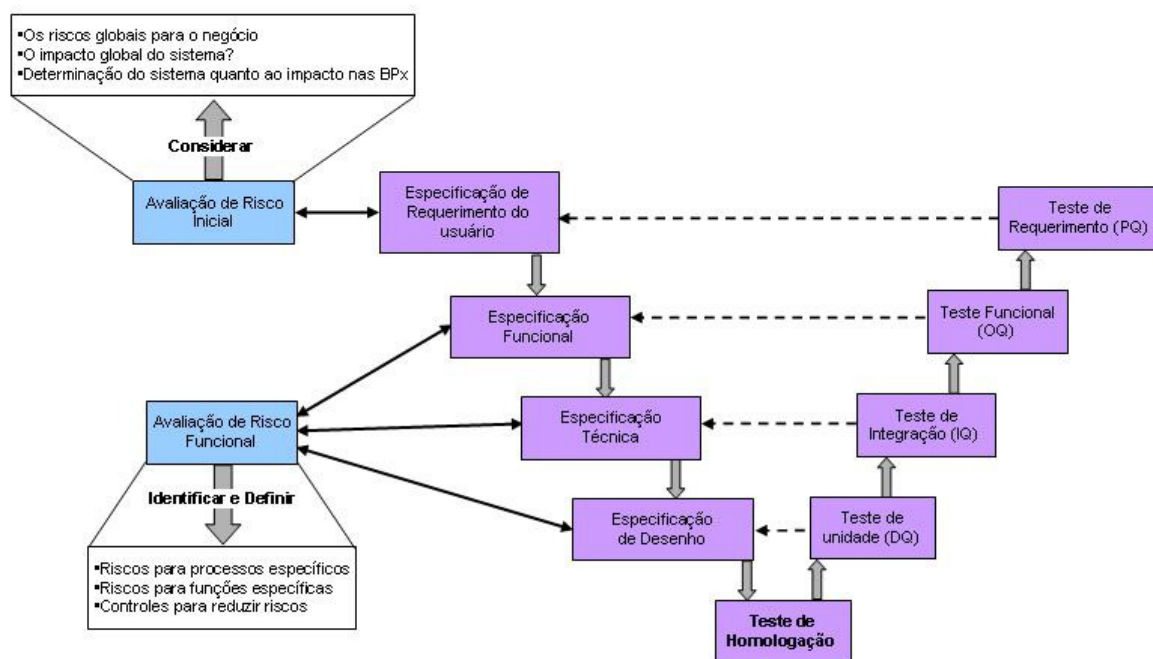


Figura 3: Etapas de validação de sistemas computadorizados

4.0 ÁREAS DE APLICAÇÃO

O primeiro aspecto a ser considerado quando desejamos avaliar se os sistemas devem ou não atender as legislações para validação de sistemas computadorizados relaciona-se a abrangência do sistema, ou seja, quais as atividades são por ele gerenciadas ou realizadas.

Dentro da indústria farmacêutica algumas operações e informações devem ter a rastreabilidade garantida de seus dados, são elas:

4.0.1 Pesquisa e Desenvolvimento

Pesquisas Clínicas:

Protocolos, Responsáveis, Reações adversas, Dados de pacientes, Resultados de testes e Análises, Laudos, Estabilidade, Amostras, Estudos clínicos.

4.0.2 Registro

Produtos:

Apresentações, Dosagens,...

Matérias primas;

Potências;

Lote padrão;

Etapas de produção:

Equipamentos

Fases e etapas do processo, tais como, dosar, aquecer, misturar entre outras

Parâmetros como tempos, quantidades, pressões, temperaturas, umidade, vácuo e outras.

4.0.3 Planejamento de Produção (MRP)

Pedidos de compras;

Ordens de fabricação:

Número de ordens, número dos lotes de produto final, lotes de matérias primas, roteiro de fabricação e lista de materiais.

Quando gerados automaticamente.

4.0.4 Compra de Materiais Produtivos

Fornecedores qualificados;

Pedidos;

Materiais;

Quantidades, Potências e Especificações

4.0.5 Recebimento de Materiais Produtivos

Número de lote dos fabricantes e interno;
Número de pedidos de compras;
Código e descrição de materiais;
Características dos materiais;
Quantidades;
Embalagens;
Amostras retiradas.

4.0.6 Armazenagem de Materiais Produtivos

Tipos de depósitos: M

Matéria primas, embalagem, devolução, refrigerados, reagentes controlados, destruição e outros;

Posições:

Corredor, porta pallet, posicionamento;

Status:

Bloqueado, livre, quarentena;

Movimentações e transferências;

Operadores;

Dispensação;

Inventários.

4.0.7 Central de Pesagem

Ordem de pesagem;

Roteiros de pesagem;

Códigos, descrição dos materiais;

Potências;

Fracionamento;

Recipientes;

Balanças;

Etiquetas;

Lacres;

Resultados de Pesagens;

Operadores;

Lotes de produtos e materiais.

4.0.8 Produção

Operadores;

Produtos;

Materiais;

Números de Lote (produto, granel e materiais);

Equipamentos utilizados:

Reatores, misturadores, granuladores, tanques, estufas, autoclaves, leitos fluidizados, compressoras, máquinas de envase, máquinas de embalagem;

Seqüências de utilização;

Operações realizadas:

Dosar, aquecer, misturar, granular, secar, esterelizar, transferir, homogeneizar e outras;

Seqüências;

Valores da receita (especificados) e Valores medidos;

Alarmes:

Medições fora de tolerância, defeitos em equipamentos e/ou instrumentos;

Condições ambientais;

Amostras retiradas.

4.0.9 Armazenagem de Produtos

Tipos de depósitos:

Devolução, recolhimento, destruição, controlados, refrigerados;

Posições:

Corredor, porta pallet, posicionamento;

Status:

Bloqueado, livre, quarentena;

Movimentações e transferências;

Operadores;

Inventários.

4.0.10 Vendas

Pedidos;

Produtos (códigos e descrições);

Cliente (autorizações de compra de material controlado);

Quantidades e status de lotes.

4.0.11 Faturamento e Expedição

Cliente;

Pedido de vendas;

Transportadora;

Tipo de Caminhão (comum, refrigerado);

Tipos de embalagem;

Romaneios;

Notas fiscais;

Produto:

Código, descrição, lotes, quantidades;

Laudos.

4.0.12 Atendimento ao cliente

Operadores;
Reclamações;
Ações;
Laudos.

4.0.13 Documentação

Tipos de documentos;
Autores;
Revisores;
Aprovadores;
Status dos documentos:
 Elaboração, revisão, aprovação, vigência, obsoleto;
Código do documento;
Descrição do documento;
Histórico dos documentos;
Resultados dos fluxos de processo.

4.0.14 Qualidade

Investigações;
Controle de Mudanças;
Laudos de análise:
 Água purificada, matérias primas, embalagens, granel, produto acabado;
Amostras;
Mudanças de status:
 Matérias primas, materiais de embalagem, granel, produto acabado;
Estabilidade;
Reagentes;
Vidrarias;
Métodos analíticos;
Planos de amostragem;
Recall;
Qualificação de fornecedores.

4.0.15 Instalações

Ar condicionados:
 Pressão, umidade, temperatura, diferencial de pressão, filtros, contagem de partículas;
Controle de acesso:
 Autorizações, acessos realizados, tentativas de acessos não autorizados.

4.0.16 Treinamentos

Escopo dos treinamentos;
Instrutores;
Listas de presença;
Certificados.

4.0.16 Manutenção

Planos de manutenção;
Dados de calibração;
Execuções de manutenções;
Pessoal de manutenção;
Certificados.

4.0.17 Utilidades

Sistemas de água purificada:
Conductividade, TOC, regime de turbulência, sanitização, temperatura, filtros, alarmes, simultaneidade;
Equipamentos de Produção:
Operadores, receitas / ciclos; parâmetros de produção, tolerâncias, capacidades, filtros, intertravamentos, alarmes, operações, medições.

Desta forma, somente sistemas que envolvam as operações ou informações acima descritas devem ser consideradas.

Dentro das operações sujeitas à validação destacamos as aplicações nos sistemas de automação industriais.

Podemos definir Automação industrial como a aplicação de técnicas, softwares e/ou equipamentos específicos em uma determinada máquina ou processo industrial, com o objetivo de aumentar a sua eficiência, maximizar a produção com o menor consumo de energia e/ou matérias primas, menor emissão de resíduos de qualquer espécie, melhores condições de segurança, seja material, humana ou das informações referentes a esse processo, ou ainda, de reduzir o esforço ou a interferência humana sobre esse processo ou máquina. É um passo além da mecanização, onde operadores humanos são providos de maquinaria para auxiliá-los em seus trabalhos.

Entre os dispositivos eletro-eletrônicos que podem ser aplicados estão os computadores ou outros dispositivos capazes de efetuar operações lógicas, como controladores lógicos programáveis (CLP), microcontroladores, sistema digital de controle distribuído (SDCD) ou controlador numérico computadorizado (CNC). Estes equipamentos em alguns casos substituem tarefas humanas ou realizam outras que o ser humano não consegue realizar.

Nas áreas fabris de uma indústria que se utilize de automação industrial a interação entre homens e máquinas é facilitada através dos CLPs e das Interfaces Homem-máquina (IHM).

Os Controladores Lógicos Programáveis ou CLPs são equipamentos eletrônicos utilizados em sistemas de automação flexível. São ferramentas de trabalho muito úteis e versáteis para aplicações em sistemas de acionamentos e controle, e por isso são utilizados em grande escala no mercado industrial. Permitem desenvolver e alterar facilmente a lógica para acionamento das saídas em função das entradas. Desta forma, podemos associar diversos sinais de entrada para controlar diversos atuadores ligados nos pontos de saída.

As vantagens na utilização dos CLP são: menor espaço, menor consumo de energia elétrica, reutilizáveis, programáveis, maior confiabilidade, maior flexibilidade, maior rapidez na elaboração dos projetos, interfaces de comunicação com outros CLPs e computadores.

Outro acessório importante é a IHM - Interface Homem-Máquina, que é um painel de controle programável, que apresenta para o usuário mensagens de acordo com as condições dos sinais de entrada e saída, permitindo que um operador normal tome ciência da condição do sistema ou equipamento que está sendo controlado. Este acessório é utilizado como sistema supervisor e apresenta mensagens de emergência ou de parada por problemas técnicos. Atualmente estes painéis estão sendo substituídos por telas de computador, onde é possível reproduzir com grande perfeição o processo industrial, o que

torna a interface com o operador muito mais amigável e segura. Dentre os softwares mais conhecidos no mercado estão o FIX e LookOut.

Na área administrativa a validação terá forte atuação e destaque nos *Sistemas Integrados de Gestão Empresarial* (SIGE ou SIG), originaria do inglês, *Enterprise Resource Planning* (ERP) que são sistemas de informação que integram todos os dados e processos de uma organização em um único sistema. A integração pode ser vista sob a perspectiva funcional (sistemas de: finanças, contabilidade, recursos humanos, fabricação, marketing, vendas, compras, etc.) e sob a perspectiva sistêmica (sistema de processamento de transações, sistemas de informações gerenciais, sistemas de apoio a decisão, etc.).

Os ERPs em termos gerais são uma plataforma de software desenvolvida para integrar os diversos departamentos de uma empresa, possibilitando a automação e armazenamento de todas as informações de negócios.

5.0 IMPLEMENTAÇÃO

Os elementos que precisam ser levados em conta durante a implementação de um sistema de computador são: o tipo de sistema (aberto ou fechado), funções de segurança, trilhas de auditoria, as operações controlada pelo sistema de computação, e a tecnologia necessária para apoiar a operação. Estes dois últimos elementos não são idênticos para todos os sistemas.

Um elemento além do escopo do modelo é a retenção de registros eletrônicos, mas o modelo pode ser usado para verificar e validar a implementação do sistema que irá manter esses registros. Um subconjunto dos requisitos acima são aplicáveis a sistemas de computador híbrido. Os requisitos fundamentais para estabelecer a validação são as seguintes:

Sistemas Aberto / fechado.

Segurança

Sistema de segurança;

Segurança de assinatura eletrônica;

Identificação de usuário e senha de manutenção;

Identificação de usuário e senha de segurança;

Atribuição de senha;

Controles de documentos;

Verificação de autoria, operação e localização;

Registros de proteção.

Verificações operacionais.

Auditoria

Mecanismos de auditoria;

Meta dados;

Visualização e comunicação.

Assinaturas eletrônicas

Assinatura eletrônica sem identificação biométrica / comportamentais;

Assinatura eletrônica com identificação biométrica / comportamentais;

Manifestação assinatura;

Propósito da assinatura;

Vinculo da assinatura.

Certificação para os órgãos regulatórios competentes

Ao determinar quais requisitos devem ser implementados, verificados e testados, os seguintes pontos merecem consideração: se os registros são mantidos em memória temporária; se o sistema é um sistema híbrido, e se o sistema gerencia as assinaturas eletrônicas. As seções seguintes descrevem a implementação do modelo.

O objetivo da situação de exemplo a seguir é demonstrar a aplicabilidade do novo modelo de validação do sistema de informática.

6.0 COMO MANTER

Uma vez que o sistema foi liberado para a operação, as atividades de manutenção devem ser regidas pelos mesmos procedimentos seguidos durante o período de desenvolvimento.

O status de validade dos sistemas computadorizados que executam operações reguladas estão sujeitas a ameaça de mudanças em seu ambiente operacional, que podem ser conhecidas ou desconhecidas. A adesão a segurança, gestão operacional, revisão periódica, e os procedimentos e políticas de decomissionamento, oferece um alto grau de certeza de que o sistema está sendo mantido em um estado validado. É essencial que as organizações tenham procedimentos para minimizar o risco dos softwares que realiza operações reguladas estejam não validados.

A manutenção dos sistemas de computadorizados se torna um problema essencial, particularmente quando uma nova versão do software padrão fornecido é atualizado. Um procedimento de controle de mudança deve ser implementado através do qual as mudanças no software e hardware do computador podem ser avaliadas, aprovadas e instaladas.

Uma análise adicional pode ser necessária, para avaliar as mudanças (uma análise de impacto) em um sistema computadorizado. O procedimento de controle de mudanças deve permitir tanto a mudanças planejadas quanto as de emergência para o sistema, e deve incluir a atualização da documentação do sistema adequado, incluindo quaisquer procedimentos que possam ser

aplicáveis. Registros de mudanças no sistema devem ser mantidos para o mesmo período de produção de documentos como qualquer outro.

A Tabela 3 resume os períodos e eventos aplicáveis durante a vida operacional dos sistemas computadorizados e as práticas associadas.

Tabela 3: Períodos e eventos operacionais durante a vida de sistemas computadorizados.

Período / Evento		Vida operacional (período)	
Início da vida operacional		Maturidade	Envelhecimento
Características representativas		Lançamento em fases; Manutenção corretiva, adaptativa e preventiva; Manutenção de tecnologias obsoletas (acesso a registros eletrônicos)	
Práticas chave	Relatório de Problemas e manutenção	Auditoria operacional; Avaliação de performance.	Revisão Periódica Análises de re-engenharia

Segurança

A segurança é uma componente chave para manter a confiabilidade de um sistema computadorizado e os registros associados. A segurança é um elemento a ser considerado continuamente e sujeito a melhoria contínua. As medidas de segurança que são implementadas em um sistema computadorizado podem estar obsoletas depois de alguns anos.

Depois que um sistema é liberado para uso, deve ser constantemente monitorado para detectar qualquer violação de segurança. É preciso acompanhar qualquer violação de segurança, analisá-la e tomar as medidas adequadas para evitar a repetição.

Outra atividade importante é o processo para avaliar novas tecnologias de segurança e sua integração com os sistemas computadorizados. Os controles implementados, como resultado de uma análise de risco fornecem um ponto de partida para procurar tecnologias que podem substituir controles existentes.

Esses controles são os resultados de requisitos de segurança identificados e relacionados durante a análise de risco para a implementação.

Gerenciamento de operação:

O uso rotineiro de sistemas computadorizados requererem os seguintes cuidados:

Treinamento

Manutenção de hardware

Manutenção software

Suporte ao usuário e gerenciamento de problemas

Arquivamento

Continuidade do Negócio

Relatório de Problemas

Controle de alterações

Revisão Periódica

Aposentadoria

Programa de verificação contínua.

7.0 CONCLUSÃO

Como explicado durante o trabalho, todos os envolvidos na cadeia produtiva de um bem deverão possuir excelentes produtos e serviços, incluindo um robusto sistema da qualidade e conhecimento de Validação.

Os projetos envolvendo sistemas computadorizados ou equipamentos automatizados deverão levar em consideração as atividades de Validação de Sistemas, com seus respectivos investimentos, tempo e recursos.

As indústrias farmacêuticas em nosso país já estão sendo obrigadas a adotar a filosofia de que o conhecimento de Validação de Sistemas e a capacidade em desenvolver estas atividades não são mais um diferencial competitivo e sim um padrão a ser atendido para o fornecimento de produtos e serviços, atendendo as Boas Práticas de Fabricação. Filosofia esta que a mais tempo já era mais presente e sedimentada nas indústrias farmacêuticas multinacionais.

8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COSENTINO, Nicolas. GAMP URS (Especificações de Requerimentos do Usuário) para sistemas computadorizados, **Controle de Contaminação**, n. 127, p. 35 – 38, nov. 2009.

GIAMPIETRO, Mario Brenga; NAVARRO, Dorizon A.; SILVA, Kleber Costa; COSENTINO, Nicolas; Farias, Joselene Lima Ferreira. Guia de Aplicação do 21 CFR Part 11 no Brasil, **Controle de Contaminação**, n. 116, p. 32 – 37, dez. 2008.

KIEFFER, Robert; TORBECK, Lynn. Validação e Condições do Processo, **Revista Pharmaceutical Technology**, p. 29, ago. 1998.

LÓPEZ, Orlando. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry. New York. Ed. Informa Healthcare USA, In., 1ª Edição, 2008.

WINGATE, Guy et al. GAMP 5: A Risk-based Approach to Compliant Gxp Computerized Systems. Ed. ISPE, 2008.