



Guia para elaboração de Arquivos Mestres de Plantas – AMP (*Site Master File - SMF*)

VIGENTE A PARTIR DE 11/08/2017



Guia para elaboração de Arquivos Mestres de Plantas – AMP (*Site Master File - SMF*)

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo. Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.



SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	4
4. CONTEÚDO DO ARQUIVO MESTRE DA PLANTA	5
4.1. INFORMAÇÃO GERAL DO FABRICANTE	5
4.2. SISTEMA DE GERENCIAMENTO DA QUALIDADE DO FABRICANTE	6
4.3. GERENCIAMENTO DE RISCO DA QUALIDADE	7
4.4. REVISÕES DE QUALIDADE DO PRODUTO	7
4.5. PESSOAL	7
4.6. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS	7
4.7. EQUIPAMENTOS	8
4.8. DOCUMENTAÇÃO	9
4.9. PRODUÇÃO	9
4.10. CONTROLE DE QUALIDADE (CQ)	10
4.11. DISTRIBUIÇÃO, RECLAMAÇÕES, DEFEITOS EM PRODUTOS E RECOLHIMENTOS	10
4.12. AUTO INSPEÇÕES	10
4.13. TREINAMENTO	11
4.14. ANEXOS DO ARQUIVO MESTRE DE PLANTA	11
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
6. GLOSSÁRIO	12
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12



1. ESCOPO

A finalidade desse guia é orientar os fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos na elaboração de um Arquivo Mestre da Planta (AMP) que seja útil para a autoridade regulatória no planejamento e condução de inspeções de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Aplica-se à preparação e conteúdo do AMP para todo tipo de operação de fabricação, tais como produção, embalagem e rotulagem e análises de controle de qualidade de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos.

2. INTRODUÇÃO

O Arquivo Mestre da Planta é elaborado pelo fabricante de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos e deve conter informação específica sobre as políticas de gerenciamento da qualidade, atividades da planta, operações de produção e/ou controle de qualidade realizadas e quaisquer operações integradas realizadas em edifícios adjacentes ou próximos. Se apenas parte das operações de produção for realizada na planta, o AMP só precisa descrever a etapa realizada, por exemplo, etapa de embalagem secundária, granulação, purificação, etc. Se qualquer dos itens que constam neste Guia não for aplicável ao tipo de atividade realizada pelo fabricante de medicamentos ou de insumos farmacêuticos ativos é recomendável que tal informação seja mencionada, podendo ser utilizada a expressão “não se aplica”.

O Arquivo Mestre da Planta deve conter informação adequada, mas na medida do possível é recomendável que não ultrapasse 25-30 páginas no texto principal, fora os anexos. Planos simples, desenhos, imagens, fluxogramas ou esquemas são preferíveis ao invés de narrativas. O Arquivo Mestre da Planta e seus anexos devem ser legíveis quando impressos em folhas de papel tamanho A4.

É recomendável que o AMP seja parte da documentação pertencente ao sistema de gerenciamento da qualidade do fabricante (possuir um número de edição/versão, data de efetividade e data de revisão) e que seja de fácil leitura e priorize a comunicação clara e direta, sem a necessidade de explicações adicionais ou descrições de raciais de decisões. O AMP e seus anexos deve fornecer informações claras acerca das atividades do fabricante relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) que possam ser úteis na supervisão geral e no planejamento e execução eficientes de inspeções de verificação de BPF.

É recomendável que o AMP seja atualizado periodicamente, de preferência anualmente, e seja representativo das atividades correntes, incluindo o registro de alterações a cada versão. Cada anexo pode possuir uma data de efetividade individual, permitindo atualizações independentes.

3. BASE LEGAL

As recomendações para a elaboração de um AMP estão descritas em diversos documentos, e para elaboração desse guia foi utilizado o documento “*WHO guidelines for drafting a site master file*” publicado pela Organização Mundial da Saúde.

4. CONTEÚDO DO ARQUIVO MESTRE DA PLANTA

4.1. INFORMAÇÃO GERAL DO FABRICANTE

4.1.1. Informações de contato do fabricante

- Nome e endereço oficial (corporativo) do fabricante;
- Se o endereço da planta diferir do endereço corporativo do fabricante, informar o nome e o endereço das plantas, discriminando os edifícios e unidades;
- Telefone, e-mail e número de telefone 24h do pessoal responsável no caso de defeitos em produtos e recolhimentos, e, quando aplicável, o Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor – SAC;
- Número de identificação da planta: número duns (*data universal numbering System*), que é um número de identificação único fornecido pela Dun & Bradstreet ou qualquer outro sistema de localização geográfica. De mesmo modo a numeração do Cadastro Único de Empresas Internacionais da Anvisa pode ser utilizada nesta identificação.

4.1.2. Atividades autorizadas do local

- Cópia da autorização de funcionamento e atividades licenciadas pela autoridade sanitária competente;
- Breve descrição da fabricação, importação, exportação, distribuição e outras atividades conforme autorizado pela ANVISA ou outra autoridade competente, com as formas farmacêuticas/insumos farmacêuticos que são objeto de certificação;
- Nomes, classes terapêuticas e formas farmacêuticas de produtos fabricados na planta listados por linha de produção (listar no anexo 2, especificar as respectivas áreas/prédios onde são produzidos e aqueles em que a produção é dedicada);
- Lista de inspeções de BPF da planta nos últimos 5 anos, incluindo datas e nome/país da autoridade competente que realizou a inspeção. Uma cópia do certificado de BPF vigente deve ser incluída, se disponível (Anexo 3).

4.1.3. Outras atividades de fabricação realizadas na planta

- Breve descrição das atividades fabris não correlacionadas com a fabricação de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos, se houver.



4.2. SISTEMA DE GERENCIAMENTO DA QUALIDADE DO FABRICANTE

4.2.1. O sistema de gerenciamento da qualidade do fabricante

- Breve descrição dos Sistemas de Gerenciamento da Qualidade (SGQ) existentes na empresa, com as referências regulatórias e normativas utilizadas como base ;
- Responsabilidades relacionadas à manutenção dos sistemas da qualidade, incluindo as responsabilidades da alta direção;
- Informação acerca das atividades para as quais a planta é acreditada, incluindo datas e conteúdo das creditações e nome do organismo acreditador.

4.2.2. Procedimento de liberação de produtos acabados

- Descrição detalhada dos requerimentos de qualificação (cargo ou função, formação e experiência de trabalho) dos responsáveis pela liberação de lotes;
- Descrição geral do procedimento de liberação de lotes;
- Papel do responsável pela liberação na quarentena e liberação de produtos acabados e na avaliação da conformidade com o registro e com as boas práticas de fabricação;
- Consenso entre os responsáveis pela liberação de produtos acabados quando mais de uma pessoa é responsável por esta etapa;
- Informações sobre a estratégia de controle empregada quando o estabelecimento adota Tecnologia Analítica de Processo (PAT) e/ou Liberação em Tempo Real ou Liberação Paramétrica (quando aplicável).

4.2.3. Gerenciamento de fornecedores e contratados

- Breve descrição do estabelecimento, da cadeia de suprimentos e do programa de auditoria externa;
- Breve descrição do sistema de qualificação de contratados, fabricantes de matérias-primas (ativos, excipientes), de materiais de embalagens primárias, de materiais de partida e outros fornecedores de materiais críticos;
- Medidas tomadas para garantir que os produtos fabricados estão em conformidade com os guias sobre EEB (encefalopatia espongiforme bovina);
- Medidas adotadas no caso de suspeita ou identificação de produtos terminados, granéis, insumos ativos falsificados/adulterados;
- Lista de fabricantes e laboratórios contratados incluindo os endereços e informações de contato e os fluxogramas da cadeia de suprimento das atividades terceirizadas relacionadas à fabricação ou controle de qualidade, por exemplo, esterilização de material de embalagem primária para processos assépticos, análises de matérias-primas, etc. (anexo 4);



4.3. GERENCIAMENTO DE RISCO DA QUALIDADE

- Breve descrição da metodologia usada pelo fabricante no gerenciamento de risco da qualidade (QRM);
- Escopo e foco do gerenciamento de risco, incluindo breve descrição de quaisquer atividades que sejam realizadas em nível corporativo e aquelas que sejam realizadas localmente.

4.4. REVISÕES DE QUALIDADE DO PRODUTO

- Breve descrição das metodologias utilizadas para as revisões regulares da qualidade.

4.5. PESSOAL

- Organograma contendo a distribuição dos cargos de gestão da qualidade, produção e controle de qualidade, incluindo a alta administração e o Responsável Técnico (Anexo 5);
- Número de funcionários, em cada cargo/função, envolvidos no gerenciamento da qualidade, produção, controle de qualidade, almoxarifado e distribuição, respectivamente.

4.6. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

4.6.1. Instalações

- Breve descrição da planta; tamanho do terreno e lista de edifícios. Se a produção para diferentes mercados for realizada em diferentes edifícios dentro da planta (i.e. Europa, Estados Unidos), os edifícios devem ser listados com os respectivos mercados de destinação identificados (se não identificado no item 4.1);
- Imagens ou desenhos, esboços e fluxogramas das áreas de amostragem Plano simplificado ou descrição das áreas de fabricação com indicação da escala (desenhos de arquitetura ou engenharia não são necessários);
- Esboços e fluxogramas das áreas de produção (Anexo 6), mostrando a classificação das salas e diferenciais de pressão entre áreas adjacentes, com indicação das atividades de produção das salas (por exemplo, formulação, enchimento, estocagem, embalagem, etc.)
- Natureza da construção e acabamentos;
- Desenhos dos almoxarifados e áreas de estocagem, com indicação das áreas especiais para estocagem e manuseio de materiais altamente tóxicos, sensibilizantes e perigosos (se aplicável) e armazenamento de materiais de embalagem impressos;



- Breve descrição de condições de estocagem específicas, se houver, que não estejam indicadas nos desenhos.

4.6.2. Breve descrição do sistema de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC)

- Descrição dos componentes do sistema de tratamento de ar (incluindo os tipos de filtro utilizados), temperatura, umidade, diferenciais de pressão e taxas de troca de ar, política de recirculação de ar (%). São desejáveis incluir desenhos esquemáticos dos sistemas e mencionar a classificação das salas.

4.6.3. Breve descrição dos sistemas de água

- Descrição do sistema de tratamento de água, incluindo controles online (se aplicável) e referências de qualidade da água produzida (Desenhos esquemáticos dos sistemas são desejáveis) (Anexo 7);
- Procedimentos de sanitização.

4.6.4. Breve descrição de outras utilidades relevantes, tais como vapor, ar comprimido, nitrogênio, etc.

- Descrição resumida das utilidades relevantes, quando aplicável.

4.7. EQUIPAMENTOS

4.7.1. Lista dos principais equipamentos de produção e laboratório de controle de qualidade com identificação dos equipamentos críticos (Anexo 8).

4.7.2. Limpeza e sanitização

- Breve descrição dos métodos de limpeza e sanitização das superfícies dos equipamentos de produção que entram em contato com os produtos (por exemplo, limpeza manual, automática – *Clean in Place*, etc.).

4.7.3. Sistemas computadorizados críticos para BPF

- Lista dos sistemas computadorizados críticos para BPF e suas principais funcionalidades (com exceção dos Controladores Lógicos Programáveis – PLCs específicos dos equipamentos).



4.8. DOCUMENTAÇÃO

- Descrição do sistema de documentação, por exemplo, manual, eletrônico. Se eletrônico, é recomendável indicar o software utilizado pela empresa
- Nos casos de documentos e registros estocados ou arquivados fora da planta (incluindo dados de farmacovigilância, quando aplicável): lista dos tipos de documentos/registros; nome e endereço do local de armazenamento e estimativa do tempo necessário para recuperar os documentos do arquivo externo.

4.9. PRODUÇÃO

Se a empresa fabricante não tiver em seu escopo qualquer um dos tipos de produtos ou itens relacionados neste tópico é recomendável que tal informação seja mencionada.

4.9.1. Tipos de produtos

- Tipos de produtos fabricados incluindo:

Lista dos insumos farmacêuticos, com a indicação das classes terapêuticas e dos respectivos prédios/áreas onde são fabricados.

Lista com as classes terapêuticas e formas farmacêuticas de produtos humanos e veterinários fabricados na planta especificando os prédios/ áreas onde são produzidos.

Lista com as formas farmacêuticas de produtos em desenvolvimento fabricados para estudos clínicos e informação de áreas de produção e pessoal, quando diferentes da fabricação comercial.

Substâncias tóxicas ou perigosas manuseadas (por exemplo, com alta atividade farmacológica e/ou propriedades sensibilizantes);

Tipos de produtos fabricados em uma área dedicada ou em campanha, se aplicável;

Tecnologia Analítica de Processo (PAT), se aplicável: declaração geral da tecnologia relevante e sistemas computadorizados associados.

4.9.2. Validação de processo

- Descrição sucinta da política geral de validação de processo;
- Descrição sucinta da política para reprocesso ou retrabalho;
- Descrição sucinta da política para recuperação de solventes e outros materiais.

**4.9.3. Gerenciamento de materiais e almoxarifados**

- Mecanismos para o manuseio de matérias primas, materiais de embalagem, granel e produtos acabados incluindo amostragem, quarentena, liberação e armazenagem;
- Mecanismos para o manuseio de materiais, produtos devolvidos e produtos rejeitados.

4.10. CONTROLE DE QUALIDADE (CQ)

- É recomendável a apresentação do layout dos laboratórios com descrição das atividades de controle de qualidade realizadas na planta, por exemplo, testes físicos, químicos, microbiológicos e biológicos.
- Relação das análises de controle de qualidade efetuadas em laboratórios contratados.

4.11. DISTRIBUIÇÃO, RECLAMAÇÕES, DEFEITOS EM PRODUTOS E RECOLHIMENTOS**4.11.1. Distribuição (parte sob responsabilidade do fabricante)**

- Tipos (distribuidores, fabricantes, etc.) e localizações (Brasil, Europa, etc.) das empresas para as quais os produtos são enviados;
- Descrição do sistema utilizado para verificar que cada cliente está legalmente autorizado a receber os produtos do fabricante;
- Breve descrição do sistema que assegura condições ambientais apropriadas durante o trânsito, por exemplo, monitoramento/controle de temperatura;
- Regras sobre a distribuição de produtos e métodos que assegurem a rastreabilidade dos produtos;
- Medidas adotadas para prevenir que os produtos sejam desviados para o mercado ilegal;

4.11.2. Reclamações, defeitos em produtos e recolhimentos

- Descrição breve do sistema de gerenciamento de reclamações, defeitos em produtos e recolhimentos.

4.12. AUTO INSPEÇÕES

- Breve descrição do sistema de auto inspeções com foco nos critérios utilizados para seleção das áreas a serem cobertas durante o planejamento de inspeções, arranjos práticos, atividades de acompanhamento e implementação das ações



corretivas. É recomendável citar as referências utilizadas para definição dos critérios, qual o procedimento utilizado, etc.

4.13. TREINAMENTO

Breve descrição programa de treinamento inicial e contínuo das pessoas envolvidas com as atividades de garantia da qualidade, produção, controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto.

4.14. ANEXOS DO ARQUIVO MESTRE DE PLANTA

Anexo 1: Cópia da autorização de fabricação válida (cópia de autorização de funcionamento)

Anexo 2: Nomes, classes terapêuticas e formas farmacêuticas de produtos fabricados na planta listados por linha de produção (listar no anexo 2, especificar as respectivas áreas/prédios onde são produzidos e aqueles em que a produção é dedicada);

Nome	Classe Terapêutica	Forma Farmacêutica	Linha de Produção	Área/Prédio de Produção	Produção dedicada? Sim/Não
------	--------------------	--------------------	-------------------	-------------------------	----------------------------

Anexo 3: Cópia do certificado BPF válido

Anexo 4: Lista de fabricantes e laboratórios contratados, incluindo os endereços e informações de contato e fluxogramas da cadeia de suprimento para essas atividades terceirizadas

Anexo 5: Organogramas

Anexo 6: Desenhos de áreas de produção, incluindo fluxo de material e pessoas, diagramas gerais de fluxo de processos de cada tipo de produto (formas farmacêuticas)

Anexo 7: Desenhos esquemáticos de sistemas de água

Anexo 8: Lista de equipamentos principais de produção e laboratório

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Espera-se que a elaboração do AMP por empresas fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos auxilie a autoridade reguladora nacional a planejar e executar inspeções baseadas no risco. Utilizando as informações prestadas neste documento, a autoridade sanitária poderá também decidir pela redução da duração de uma inspeção sanitária e ainda reduzir o tempo necessário para elaboração de relatórios de inspeção que atualmente são extensos e ricos em detalhes, uma vez que não será necessário descrever procedimentos e instalações já detalhados no AMP.

As informações prestadas no AMP ficam sujeitas à verificação *“in loco”* por inspetores sanitários. A qualquer momento podem ser requisitados maiores esclarecimentos pela autoridade sanitária.



6. GLOSSÁRIO

REVISÕES DE QUALIDADE DO PRODUTO: para fins deste Guia, a Revisão de Qualidade do Produto é sinônimo de Revisão Periódica de Produto (RPP), uma ferramenta de qualidade de grande utilidade, adotada pelas empresas fabricantes e principais autoridades regulatórias do mundo. A Revisão auxilia na identificação de medidas corretivas relacionadas à integridade do produto, processo e seus controles, favorecendo a melhoria contínua da qualidade dos produtos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

WHO guidelines for drafting a site master file. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No.961, 2011. Annex 14.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex14.pdf