



Number:

Title:

Title (EN):

Type:

Scope:

Area:

Country:

Previous Number:

Document Information

Revision:

Status:

Effective Date:

1Objetivo

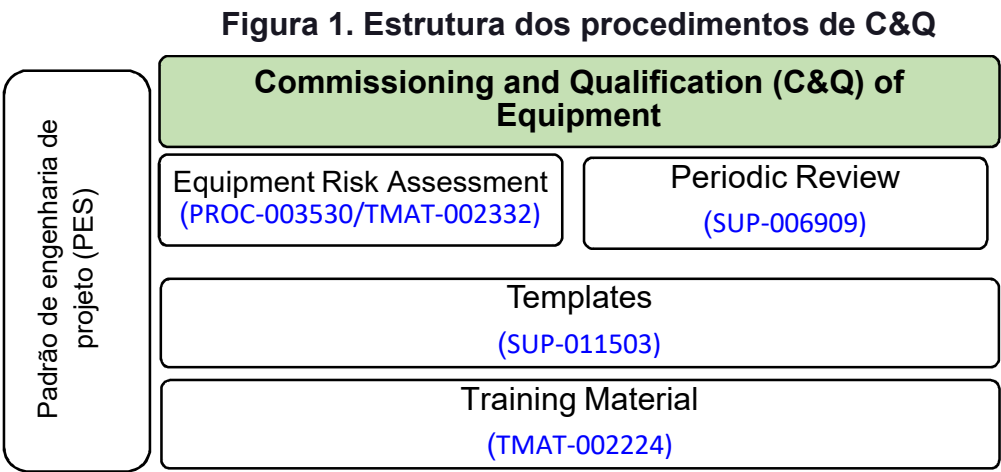
O objetivo deste documento é descrever a abordagem da Grünenthal com relação ao comissionamento e à qualificação (C&Q) de equipamentos (esse termo abrange instalações, utilidades, equipamentos de processo e instrumentos analíticos) de acordo com o Plano Mestre de Validação Global.

O equipamento que tem um potencial impacto na qualidade do produto, na segurança do paciente e/ou na integridade dos dados deve ser devidamente comissionado e/ou qualificado para estabelecer a adequação ao uso pretendido. Este documento define os requisitos gerais para que qualquer um desses itens seja qualificado.

2Alcance

Este documento se aplica a todos os locais de fabrico e funcionários da Grünenthal que estão envolvidos nas atividades de comissionamento e qualificação.

A estrutura dos procedimentos de C&Q é mostrada na figura 1.



3Responsabilidade

As responsabilidades das funções listadas neste documento são as seguintes; algumas funções/cargos podem ser conjuntos, dependendo da complexidade das atividades do projeto:

Função	Responsabilidade
“Process Owner”	Esse é o proprietário do processo ou dos processos de negócios aos quais o equipamento dá suporte. O “Process Owner” é o principal responsável por garantir que o equipamento e sua operação estejam em conformidade e sejam adequados ao uso pretendido, de acordo com os Procedimentos aplicáveis. Garantir a revisão e a aprovação dos protocolos e do relatório de qualificação
Solicitador de aquisição	Responsável por negociar a aquisição do novo equipamento e ter contato direto com o fornecedor selecionado e qualificado.

Função	Responsabilidade
Engenheiro do Projecto	Representar o Departamento de Engenharia ou o proprietário do sistema para garantir que as atividades de comissionamento e os requisitos técnicos do equipamento sejam adequados para o processo suportado.
Gerente de Projectos	Representar o proprietário do processo para garantir que todas as atividades relacionadas à implementação do novo equipamento sejam realizadas de acordo com o plano de projeto definido e seguindo este procedimento.
Qualificação (técnico especialista)	Responsável técnico pela preparação e execução da qualificação do equipamento.
Unidade de Qualidade	<p>Garantir que os produtos entregues atendam às expectativas de qualidade.</p> <p>A qualidade tem um papel fundamental a desempenhar no planejamento e gerenciamento bem-sucedidos e da conformidade e adequação do sistema ao uso pretendido.</p> <p>Implementar o processo em nível local, garantindo a conformidade com o Sistema de Gestão da Qualidade e as regulamentações locais aplicáveis.</p>
Especialista (SME)	<p>Os SMEs têm conhecimento suficiente dos processos e sistemas para garantir que os sistemas sejam adequadamente projetados, testados e operem conforme o projeto.</p> <p>O SME pode ser um líder técnico de engenharia, automação, validação, pesquisa e desenvolvimento, segurança ou fabricação.</p>
Proprietário do sistema (SO)	<p>O SO é o responsável técnico pelo equipamento, incluindo disponibilidade, suporte, testes de comissionamento e manutenção, além da segurança dos dados no equipamento, conforme aplicável.</p> <p>Garantir a revisão e a aprovação dos protocolos e do relatório de qualificação</p>
Responsabilidades conjuntas	<ul style="list-style-type: none"> • O Proprietário do Sistema e o Proprietário do Processo têm as responsabilidades compartilhadas, ou exercidas em conjunto, relacionadas às atividades de qualificação de instalações, utilidades, equipamentos (de processo ou analíticos). <p>As atividades específicas podem incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fornecimento de recursos adequados (pessoal, incluindo SME, e financeiros) para apoiar o desenvolvimento e a operação do equipamento. ○ Garantir que os procedimentos necessários para a

Função	Responsabilidade
	<p>operação e manutenção do equipamento sejam seguidos e revisados periodicamente.</p> <ul style="list-style-type: none">• Todos os envolvidos devem ser capazes de identificar possíveis lacunas para definir melhor as novas necessidades de qualificação e validação. <p>O envolvimento de outros departamentos (por exemplo, departamentos de desenvolvimento como parte de uma equipe de qualificação/validação) deve ser definido individualmente.</p>

4 Termos e Definições

Termos	Definições
Comissionamento	Uma abordagem de engenharia bem planejada, documentada e gerenciada para a inicialização e a rotatividade de instalações, sistemas, utilidades e equipamentos para o usuário final que resulta em um ambiente seguro e funcional que atende aos requisitos de projeto estabelecidos e às expectativas das partes interessadas.
Sistema computadorizado	Consiste em componentes de hardware e software, juntamente com a função ou o processo controlado (incluindo procedimentos, pessoas, equipamentos e documentação associada). Pode haver sistemas de computador (sistema de aplicativos e sistema de infraestrutura); equipamentos (com ou sem software incorporado) e aplicativos para usuários finais (planilhas, pequenos bancos de dados, aplicativos estatísticos)
Aspectos críticos (CAs)	Funções, recursos, habilidades e desempenho ou características necessárias para que o processo de fabricação e os sistemas garantam a qualidade consistente do produto e a segurança do paciente. (ASTM E2500-13)
Elementos críticos de projeto (CDEs)	Funções ou recursos de projeto de um sistema de engenharia que são necessários para fabricar consistentemente produtos com os atributos de qualidade desejados. Exemplos de funções de design de automação incluem alarmes e gerenciamento de dados.

Termos	Definições
	Exemplos de recursos de projeto de engenharia incluem componentes, instrumentos e materiais de construção. Os CDEs são identificados e documentados com base no entendimento técnico dos CQAs do produto, dos CPPs do processo e do projeto/automação do equipamento. Os CDEs são verificados por meio de C&Q.
Parâmetro crítico do processo (CPP)	Um parâmetro de processo cuja variabilidade tem impacto sobre um atributo crítico de qualidade e, portanto, deve ser monitorado ou controlado para garantir que o processo produza a qualidade desejada. ICH Q8
Atributo crítico de qualidade (CQA)	Uma propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição adequados para garantir a qualidade desejada do produto. Os CQAs geralmente estão associados à substância medicamentosa, aos excipientes, aos intermediários (materiais em processo) e ao produto medicamentoso. ICH Q8
Desvio	Desvio de uma instrução aprovada, requisito ou padrão estabelecido.
Discrepância	Dado ou resultado fora do intervalo definido/ esperado/ critérios de aceitação no protocolo de teste ou no plano de validação/qualificação. A discrepância pode ser classificada e gerenciada como um Desvio no caso de um possível impacto no processo atual e/ou no status operacional atual do sistema.
Equipamentos	<p>Refere-se a várias máquinas, dispositivos e ferramentas usados na fabricação, no processamento e no controle de qualidade de produtos farmacêuticos. Elas podem operar com software incorporado ou apenas mecanicamente. Podem ser, mas não se limitam a:</p> <ul style="list-style-type: none">• Equipamentos de fabricação: misturadores e liquidificadores, reatores, destilaria, máquina de prensagem de comprimidos, secadores, máquinas de enchimento e embalagem, homogeneizadores, máquinas de revestimento, máquinas de enchimento de cápsulas, balança• Equipamentos de laboratório e de controle em processo: HPLC, centrífugas, pHmetros, balança, espectrofotômetro, termômetro, viscosímetro, aparelho de dissolução• Utilidades: HVAC, sistema de ar comprimido, sistema PW, WFI, PS• Instalações: Acabamento civil, piso.

Termos	Definições
Classificação de equipamentos	Consulte SUP-011591
Teste de aceitação de fábrica [FAT]	Inspeção e testes estáticos e/ou dinâmicos de sistemas de manufatura (ou dos principais componentes do sistema) realizados para aprovar os sistemas para entrega e para apoiar a qualificação dos sistemas. Os FATs são conduzidos e documentados no local do fornecedor e são aprovados pela equipe do fornecedor em colaboração com o(s) representante(s) do proprietário.
Boas práticas de engenharia (GEP)	Métodos e padrões de engenharia estabelecidos que são aplicados em todo o ciclo de vida de um projeto para fornecer soluções econômicas adequadas.
Qualificação de instalação (IQ)	Um processo documentado que verifica se as instalações, os sistemas, as utilidades e os equipamentos, conforme instalados ou modificados, estão em conformidade com o projeto aprovado e com as recomendações do fabricante.
Verificação de instalação (IV)	A atividade de analisar, inspecionar, testar, verificar, auditar ou, de outra forma, estabelecer e documentar se itens, processos, serviços ou documentos estão em conformidade com os requisitos especificados.
Sistema de legado	O termo usado para descrever sistemas previamente qualificados usando metodologias diferentes das apresentadas neste procedimento.
Off-the-Shelf (também conhecido como catálogo)	Equipamento que está disponível em uma configuração padrão sem personalização.
Limites operacionais	Os valores operacionais mínimos e/ou máximos definidos para um sistema que garantirão que os requisitos de segurança e do produto sejam atendidos.
Qualificação operacional (OQ)	Um processo documentado que verifica se as instalações, os sistemas, as utilidades e os equipamentos, conforme instalados ou modificados, funcionam conforme o previsto em todas as faixas operacionais previstas.
Verificação operacional (OV)	A atividade de revisar, testar, verificar ou de outra forma estabelecer e documentar que um sistema opera de acordo com as especificações escritas e pré-aprovadas em todas as faixas operacionais especificadas.

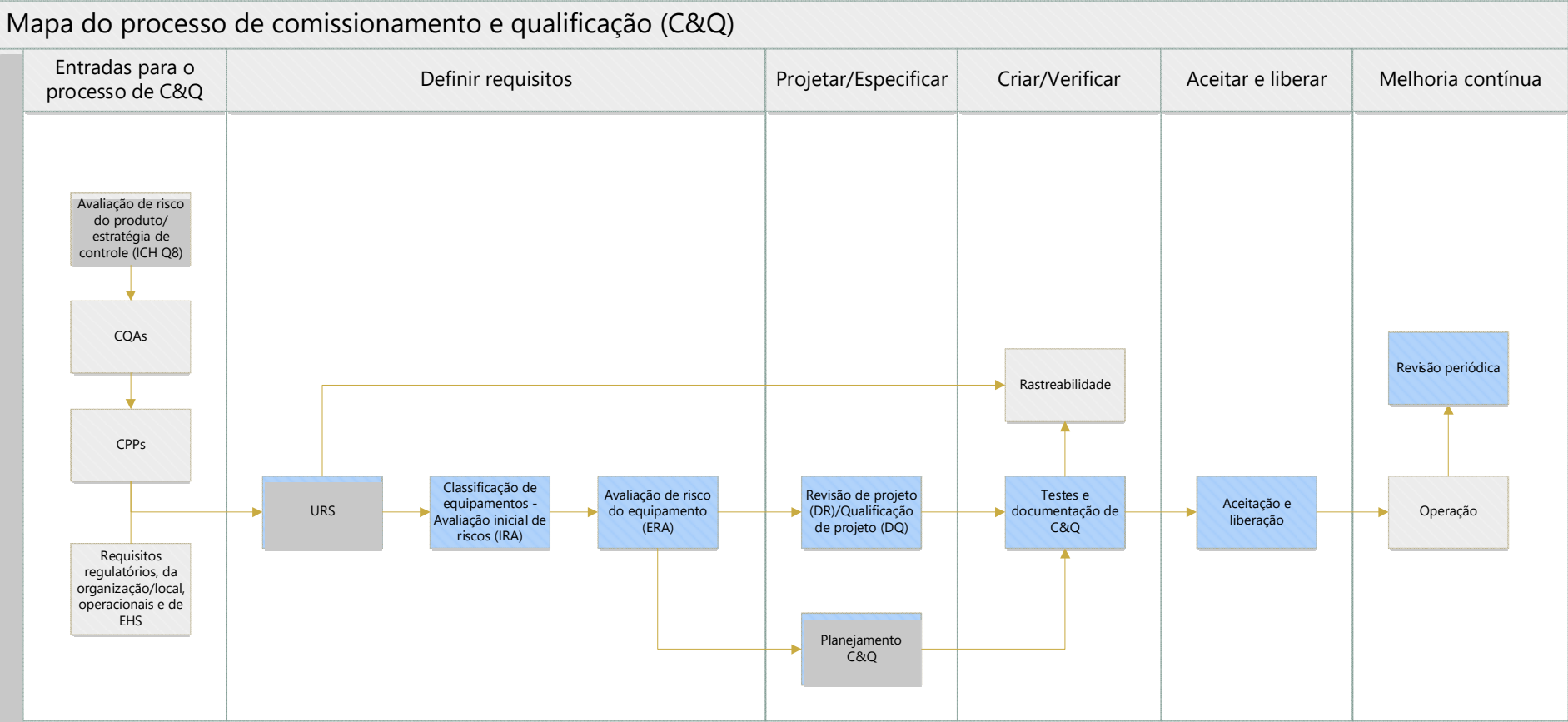
Termos	Definições
Qualificação de desempenho (PQ)	Um processo documentado que verifica se as instalações, os sistemas, as utilidades e os equipamentos, conforme conectados, podem funcionar de forma eficaz e reproduzível, com base no método de processo aprovado e na especificação do produto.
Teste de desempenho	O processo pelo qual o desempenho de sistemas interdependentes é demonstrado como estando dentro das tolerâncias exigidas, a saída de sistemas interdependentes é demonstrada como fornecendo o dever ou a capacidade exigida e as funções interdependentes dos sistemas são demonstradas como especificadas e apropriadas.
Protocolo	O documento define os sistemas, atributos e parâmetros críticos e os critérios de aceitação associados.
Gerenciamento de risco de qualidade [QRM]	<p>O QRM é essencial para um sistema de qualidade farmacêutico eficaz. Ele pode fornecer uma abordagem proativa para identificar, avaliar cientificamente e controlar os possíveis riscos à qualidade. Ele facilita a melhoria contínua do desempenho do processo e da qualidade do produto durante todo o ciclo de vida do produto.</p> <p>O objetivo do QRM é evitar, minimizar ou eliminar riscos que possam comprometer a segurança, a eficácia ou a qualidade do produto.</p>
Teste de aceitação do local [SAT]	Inspeção e testes estáticos e/ou dinâmicos dos sistemas de fabricação (ou dos principais componentes do sistema) realizados para apoiar a qualificação de um sistema. Os SATs são conduzidos, documentados e aprovados no local de fabricação pela equipe do proprietário em colaboração com o(s) representante(s) do fornecedor.

5 Processo

Um requisito básico de GMP, os aspectos críticos das operações devem ser controlados por meio de atividades de qualificação e validação durante o ciclo de vida do produto e do processo.

Uma abordagem integrada com Comissionamento e Qualificação (C&Q) deve ser usada para tornar o processo de qualificação eficiente e econômico. Essa abordagem inclui um Gerenciamento de Risco de Qualidade baseado na identificação dos Aspectos Críticos (CAs) e/ou Elementos Críticos de Projeto (CDEs). Uma visão geral da abordagem integrada de C&Q é mostrada na figura 2.

Figura 2. Mapa de Processos de C&Q Baseado em Ciência e RIS



Fonte: Guia de Linha de Base ® ISPE: Comissionamento e Qualificação

A abordagem de C&Q integrada/alavancada significa que os testes durante o comissionamento (por exemplo, FAT, SAT etc.), bem como os testes do fornecedor, podem ser usados para dar suporte às atividades operacionais e de instalação para demonstrar a finalidade pretendida do equipamento e, conseqüentemente, o status da qualificação.

Quando qualquer documentação é usada para dar suporte às qualificações, a Equipe de Qualificação (Especialista Técnico) e a Unidade de Qualidade devem estar envolvidas no planejamento e na coordenação de todas as atividades e produtos de C&Q.

O aproveitamento dos testes pode ser feito com base nos seguintes fundamentos:

- A natureza do teste é complexa e exige a intervenção do fabricante, vendedor ou fornecedor.
- O teste representa a repetição de esforços semelhantes ou equivalentes.
- O teste pode ser considerado adequado e suficiente para o processo de qualificação com conformidade com os requisitos das Especificações de Requisitos do Usuário (URS) no intervalo ou no tempo, se aplicável.
- A alteração das condições ambientais do local onde o teste é realizado não tem impacto sobre os resultados, que podem, portanto, ser considerados válidos.

As atividades de comissionamento são normalmente executadas pelo departamento de engenharia e o escopo do processo de comissionamento inclui equipamentos de impacto direto e não direto e se concentra no elemento de projeto de engenharia e automação contido nos limites do equipamento. O comissionamento é um processo a ser realizado após a conclusão mecânica para verificar se o equipamento opera em um ambiente seguro e funcional que atenda aos requisitos do projeto e às expectativas das partes interessadas.

Além disso, o comissionamento, como parte do processo integrado de C&Q, é um processo de ciclo de vida gerenciado para garantir que o equipamento seja adequado para a finalidade pretendida.

Todas as atividades de teste devem ser realizadas por pessoal adequadamente treinado que siga os procedimentos aprovados.

As entradas para o processo integrado de C&Q devem incluir produtos e processos CQAs/CPPs (estabelecidos por meio de pesquisa e desenvolvimento e/ou do processo de transferência de tecnologia)

As etapas do processo integrado de C&Q são:

- Especificação de requisitos do usuário
- Classificação do Sistema/Equipamento
- Avaliação de risco do Sistema/Equipamento
- Revisão do projeto (DR)/Qualificação do projeto
- Planejamento C&Q
- Testes e documentação de C&Q
- Aceitação e liberação
- Revisão periódica

5.1 Definir requisitos

Na fase de definição de requisitos, são esperados os seguintes resultados:

- A definição dos requisitos do usuário relacionados à qualidade do produto deve ser atendida com equipamentos adequados para a finalidade pretendida.
- A categorização do equipamento (ou seja, impacto direto ou indireto) depende de seu impacto potencial na qualidade do produto. Além disso, a classificação está relacionada à complexidade do gerenciamento de dados, que serve de orientação para definir o nível de C&Q dos testes.
- Aplicação do Gerenciamento de Risco de Qualidade (QRM) (consulte [PROC-003530](#)) no qual uma avaliação de risco do equipamento de impacto direto é usada para identificar os controles de risco de qualidade do produto e identificar os CAs e CDEs.

5.1.1 Especificação de requisitos do usuário (URS)

A especificação do equipamento deve ser definida em um documento URS e/ou em uma declaração do URS (por exemplo, solicitação de compra, especificação funcional, solicitação de alteração ou folha de dados, etc.). Esse documento reúne os requisitos do equipamento de fontes multidisciplinares para dar suporte ao projeto, à C&Q, às operações e à manutenção do equipamento.

O URS representa um documento fundamental que identifica os requisitos de produto e processo para o equipamento, com base no conhecimento do produto (CQA), no conhecimento do processo (CPPs), nos requisitos regulatórios e nos requisitos de qualidade da organização/local.

Outras fontes para a preparação do URS são:

- Avaliação de risco do equipamento (inclui os CAs e os CDEs associados)
- Faixa e precisão para quaisquer parâmetros controlados
- Requisitos comerciais, de EHS, do proprietário do sistema e do SME
- Especificações de engenharia e padrões do setor
- Documento de requisitos do projeto

O URS deve ser desenvolvido para cada equipamento que tenha um impacto direto na qualidade do produto, na segurança do paciente e/ou na integridade dos dados (conforme determinado pela execução do IRA). O modelo de URS ([SUP-006908](#)) é obrigatório para todos os equipamentos com Classificação III e IV.

Para equipamentos de Classe I e II; equipamentos padrão de prateleira ou de catálogo simples, uma declaração do URS pode ser usada para verificação durante as atividades de C&Q.

As URS incluem o seguinte, onde o equipamento tem funcionalidades associadas:

- Requisitos definidos pelo proprietário e operador do sistema/processo
- Observação de possíveis interfaces com outros sistemas
- Aplicação planejada da nova unidade, incluindo persistência química e física
- Definição da documentação necessária

- Definição de materiais
- GMP e verificação de sensibilidade dos sistemas computadorizados
- Requisitos de integridade de dados
- Requisitos de armazenamento/exibição de dados
- Requisitos de alarme, com identificação dos alarmes críticos
- Requisitos de automação do sistema

O URS deve ser emitido durante as fases iniciais do projeto e fornece a base para o Projeto Básico e se torna uma referência usada para estabelecer que o equipamento é adequado para a finalidade pretendida.

O URS pode ser atualizado durante o ciclo de vida do equipamento (desde o desenvolvimento até a sustentação das operações) até a desativação do sistema. Após a aprovação do URS, as alterações ou adições com potencial de afetar a qualidade do produto são avaliadas em relação à Avaliação de Riscos do Equipamento (ERA) para confirmar se os riscos são aceitáveis ou para determinar se são necessários controles de riscos adicionais.

5.1.2 Avaliação inicial de riscos (IRA)

Uma avaliação inicial de risco deve ser concluída para cada equipamento a fim de determinar sua capacidade de afetar a qualidade do produto. Os equipamentos de impacto direto são comissionados e qualificados, enquanto os equipamentos de impacto indireto são apenas comissionados.

O proprietário do processo e a qualidade estão envolvidos nesse estágio, além da contribuição de especialistas no assunto.

Os pré-requisitos importantes para essa avaliação são:

- Uma compreensão clara do processo de negócios
- Um limite definido em torno do processo de negócios
- A função do equipamento no suporte ao processo de negócios
- Requisitos suficientemente definidos (o desenvolvimento de requisitos pode ser interativo e influenciado pela avaliação de riscos)

O projeto pode ser dividido em sistemas ou partes de equipamentos/processos para facilitar o gerenciamento da construção, a coleta de documentação, a rotatividade e a C&Q. Os limites dos equipamentos são definidos e documentados no início do projeto para permitir o desenvolvimento da lista de equipamentos/sistemas e a execução subsequente das avaliações de risco do sistema.

Os limites do sistema são normalmente documentados no diagrama de processo e instrumentação (P&ID) ou no diagrama de fluxo de processo (PFD), que pode ser incluído no IRA.

Por fim, a condução do IRA definirá o seguinte:

- Categorização das Boas Práticas de Fabricação Automatizada (GAMP) (consulte [PROC-00 7441 Computer Software Assurance](#)) para equipamentos com software incorporado
- O possível impacto na segurança do paciente, na qualidade do produto e na

integridade dos dados; direto ou indireto

- Nível potencial de impacto: alto, médio ou baixo.
- Classificação (Classe I a IV) de acordo com o nível de complexidade do gerenciamento de dados, essa classificação pode ser usada para identificar a estratégia de preparação de alguma documentação de qualificação.

5.1.3 Avaliação de risco do equipamento (ERA)

A Avaliação de Risco do Equipamento (ERA) é a aplicação do Gerenciamento de Risco de Qualidade para examinar os controles de risco de qualidade do produto para equipamentos de impacto direto. Essa avaliação identifica os aspectos críticos (CAs), os elementos críticos do projeto (CDEs) e os controles processuais para reduzir os riscos do equipamento a um nível aceitável.

A ERA deve ser executada por PMEs. Os CDEs são identificados por meio da análise dos CPPs que precisam ser controlados.

A avaliação de risco do equipamento tem várias finalidades:

- Identificar, avaliar e registrar os riscos de qualidade para os CQAs e os controles associados
- Identificar e documentar o projeto e os controles processuais necessários para controlar e gerenciar os riscos identificados
- A justificativa para esses controles também pode ser documentada na ERA
- O teste dos controles de projeto (CAs/CDEs) e a verificação dos controles de procedimento fornecem a documentação usada para dar suporte à qualificação do equipamento.
- Fornecer orientação para o escopo do DQ, ou seja, o escopo abrange o projeto dos CAs/CDEs
- Forneça as informações necessárias para a base de aceitação e liberação
- Fornecer um foco para a supervisão da Unidade de Qualidade.

O resultado da ERA determinará os testes de comissionamento e qualificação a serem executados durante a etapa de construção/verificação.

A ERA deve ser realizada para equipamentos de classe III e IV seguindo a abordagem descrita no respectivo modelo; enquanto que, para os sistemas padrão de prateleira ou de catálogo simples, é suficiente fornecer evidências documentadas do cumprimento dos requisitos do equipamento e do uso pretendido por meio dos protocolos e relatórios de qualificação.

Após a conclusão da ERA, o URS pode ser atualizado quando forem identificados controles adicionais. Uma matriz de rastreabilidade de requisitos será usada como uma ferramenta valiosa para gerenciar o processo de execução de C&Q.

A ERA pode ser desenvolvida após a conclusão do projeto básico e antes do início da engenharia detalhada, podendo ser atualizada posteriormente, conforme necessário. A ERA pode ser concluída quando os desenhos e as especificações do projeto Issued for Construction (IFC) estiverem disponíveis. Esses desenhos e especificações representam o que será construído, incluindo quaisquer alterações

incorporadas feitas por meio do processo de Revisão de Projeto (DR)/Qualificação de Projeto. Portanto, a ERA pode ser confirmada e aprovada nesse estágio. A aplicação do QRM à Qualificação de Equipamentos está descrita no [TMAT-002332](#).

5.1.3.1 Matriz de rastreabilidade (TM)

A TM pode ser usada como uma ferramenta para identificar CAs/CDE, critérios de aceitação, controles e documentação de testes. Ela fornece rastreabilidade para cada requisito de URS por projeto e por meio de testes.

A TM é um documento ativo que não requer aprovação e é recomendada para ser usada em equipamentos/projetos complexos (ou seja, equipamentos de Classe IV e III).

5.2 Projetar/Especificar

A fase de Projeto/Especificação compreende a execução da Revisão de Projeto (DR)/Qualificação de Projeto e as atividades de Planejamento de C&Q.

5.2.1 Planejamento C&Q

C&Q é uma atividade de engenharia planejada, documentada e gerenciada que começa com o estabelecimento do URS e continua até a partida e a liberação do equipamento. Um plano ou estratégia de C&Q pode ser iniciado quando houver informações suficientes sobre o projeto e pode ser executado paralelamente à finalização do projeto.

O plano de C&Q deve definir o equipamento que será comissionado e qualificado com base nos limites do equipamento ou da área, e as seguintes informações estão incluídas:

- Uma descrição do equipamento, incluindo seus meios de automação.
- Visão geral do equipamento com uma narrativa de alto nível, incluindo limites e com base em requisitos operacionais/funcionais. Os limites do equipamento podem estar em uma descrição do sistema, marcados em P&IDs ou destacados em desenhos de sistemas.
- Descrição de alto nível do nível de teste.
- Descrever a abordagem de teste considerando as atividades realizadas durante a execução do projeto para reduzir o esforço de qualificação/verificação do equipamento de acordo com a abordagem integrada/alavancada.
- Etapas a serem seguidas quando os resultados do teste não atenderem aos resultados esperados ou aos critérios de aceitação.

Os documentos que normalmente são rastreados no plano de C&Q são os seguintes:

- URS
- Avaliações de risco de equipamentos
- Desenhos
- A especificação do equipamento inclui todas as especificações de automação (por exemplo, especificações funcionais).

- Documentos de execução de comissionamento/qualificação
- Gerenciamento de discrepâncias
- Pacotes de rotatividade

O plano de C&Q estabelece a estrutura necessária para garantir a comunicação clara e consistente e a coordenação necessária entre as atividades do ciclo de vida predecessor e sucessor (por exemplo, construção, C&Q, validação de processos, operações/manutenção). Quaisquer ajustes no processo de qualificação padrão devem ser justificados nesse documento.

5.2.2 Revisão de projeto (DR) e qualificação de projeto (DQ)

O DR oferece garantia de que os resultados do projeto são consistentes com o URS e com as estratégias de controle de mitigação desenvolvidas durante a ERA; é a confirmação de que o projeto atende aos requisitos organizacionais e regulatórios e está alinhado com as práticas recomendadas da organização.

O DQ fornece verificação documentada e analisa os CDEs para confirmar que os controles foram projetados adequadamente. O DQ deve ser feito em todos os requisitos de qualidade definidos no URS e realizado somente para equipamentos de impacto direto.

O DR e o DQ são atividades conjuntas no mesmo documento e o DQ envolve a Unidade de Qualidade como aprovador. O DR é realizado pelo engenheiro de projeto e o DQ pelo especialista/equipe de qualificação.

A documentação relevante para apoiar as atividades de DR e DQ deve ser documentada e entregue seguindo os padrões de engenharia e os requisitos comerciais e de qualidade, usando o procedimento de Boas Práticas de Documentação.

O pré-requisito para o DQ inclui:

- URS aprovada
- Requisitos funcionais (para equipamentos automatizados)
- Avaliação de risco do sistema
- DRs concluídos com a verificação de que todos os problemas de projeto em aberto que afetam CAs/CDEs, CPPs e CQAs foram encerrados e incluídos no projeto final.

É responsabilidade do engenheiro do projeto garantir que todos os pré-requisitos tenham sido concluídos e disponibilizados aos participantes antes do DQ para análise.

O DR é realizado durante o desenvolvimento do conceito e da base dos pacotes de projeto e próximo à conclusão do projeto detalhado. Se aplicável, o estágio de DQ pode ser concluído durante a execução do teste de aceitação de fábrica.

Para equipamentos prontos para uso, o DR deve considerar a complexidade e/ou o risco para a operação e a qualidade do sistema ou da instalação. Nesse sentido, o DR para equipamentos de classe I e II pode ser realizado por meio da revisão dos documentos do fornecedor com foco nos CPPs controlados pelo equipamento e nos

CAs/CDEs necessários para o produto. Essa atividade é integrada à documentação de planejamento e teste.

5.3 Criar/verificar

Esta seção descreve os testes de C&Q, as atividades de inspeção e a documentação associada para registrar os resultados. O objetivo do teste e da inspeção é confirmar que o sistema foi instalado e funciona de acordo com os requisitos.

No caso de equipamentos em que a automação é parte integrante do sistema, todo o equipamento é testado como um equipamento integrado que inclui a automação mecânica, elétrica e associada. O teste de equipamentos automatizados deve seguir os requisitos do [PROC-07441 Computer Software Assurance](#).

O escopo do teste varia de acordo com o escopo do projeto, mas para novos processos incluirá instalações, utilidades, equipamentos de fabricação e seus sistemas associados de automação ou controle de processos. O teste definido deve ser planejado e executado em scripts de teste pré-aprovados, incluindo os critérios predefinidos.

A unidade de Qualidade deve estar envolvida com a revisão e aprovação dos protocolos de teste antes da execução para garantir que as CAs/CDEs identificadas na ERA sejam cobertas na instalação e no teste operacional.

Os testes devem ser planejados e realizados de modo que os resultados permaneçam válidos durante as fases subsequentes do projeto. Se isso não for possível, deve haver uma avaliação para identificar os novos testes necessários ou as ações de correção por meio do gerenciamento de discrepâncias. As etapas/testes subsequentes podem ser continuados, desde que demonstrem que a discrepância não afeta os resultados das etapas seguintes.

As seções a seguir descrevem os testes típicos que podem ser definidos e executados durante o estágio de compilação/verificação:

5.3.1 Pré-requisitos

As atividades a seguir devem ser concluídas antes da execução dos testes de C&Q:

- Planejamento, conforme descrito na seção 5.2.1.
- Treinamento: todos os que desempenham um papel no escopo dos testes de C&Q precisam de treinamento e experiência adequados para poderem concluir suas tarefas com eficácia. Pode ser necessário treinamento adicional para a configuração e a operação de equipamentos específicos, segurança e padrões de documentação necessários para um projeto.
- Revisão do projeto/qualificação do projeto, conforme descrito na seção 5.2.2.
- Uso de documentação e testes do fornecedor: A documentação do fornecedor, incluindo protocolos e/ou planos de teste, pode ser usada e a estratégia deve ser registrada no Plano de C&Q. O protocolo e o teste devem ser revisados pela Grünenthal antes do início do teste.
- Antes do teste, é preciso garantir que os registros de gerenciamento de alterações e ERA sejam revisados e mantidos atualizados para assegurar que

os documentos de teste reflitam o equipamento instalado e que nenhuma alteração tenha sido feita que possa afetar o teste.

5.3.2 Execução

As atividades de teste e inspeção fazem parte da fase de execução e são descritas a seguir:

5.3.2.1 Documentos da fase de construção do fornecedor e do sistema

As seguintes atividades podem ser exigidas do fornecedor durante a construção e antes da execução dos testes de instalação:

Atividade	Descrição
Pacotes de Turnover (TOP)	<p>Fornecer documentação completa sobre os componentes, equipamentos e configuração do sistema. Essa documentação também inclui a documentação as-built (dados acordados, desenhos, software, etc.) entregue ao usuário final.</p> <p>Um TOP típico pode incluir os seguintes documentos relacionados ao ciclo de vida:</p> <ul style="list-style-type: none">○ SOPs fornecidos pelo fornecedor○ Listas de peças de reposição○ Requisitos de manutenção○ Registros de manutenção do trabalho realizado antes da rotatividade○ Desenhos as-built○ Certificados de materiais de construção○ Registros de testes e inspeções de construção (por exemplo, testes de pressão)○ Documentação de calibração○ Folhas de dados de segurança de materiais○ Informações de inicialização e desligamento do sistema○ Garantias○ Registros de configurações ajustáveis○ Qualquer documentação específica exigida pelas normas locais
Limpeza	<p>Quando apropriado, as especificações podem incluir requisitos de limpeza de construção ou pós-construção para garantir que os sistemas estejam prontos para serem testados e/ou entregues ao local da Grünenthal.</p> <p>Os requisitos de construção limpa podem incluir verificações/inspeção pré-instalação, vedação de todas as aberturas durante a construção, etc. A limpeza pós-construção pode incluir limpeza do sistema, descarga, saneamento e passivação, quando aplicável. As atividades devem ser</p>

Atividade	Descrição
	documentadas.

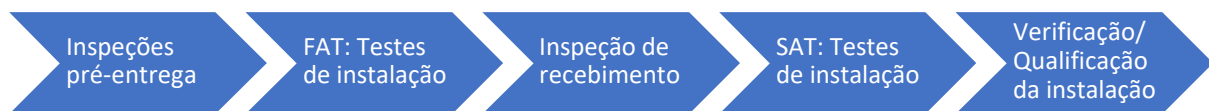
5.3.2.2 Teste de instalação (teste de aceitação, comissionamento e qualificação)

A verificação da instalação fornece a documentação de que o equipamento (ou os componentes do equipamento) foi instalado corretamente, está pronto para entrar em operação e atende aos requisitos do projeto, incluindo aqueles identificados como CDEs.

Os testes podem ser realizados em um único registro/plano ou separados em fases de FAT, SAT, comissionamento e qualificação.

Os testes de instalação devem incluir todos os componentes mecânicos, elétricos e de automação e verificar se estão em um estado que permita a criação de desenhos as-built e listas de pendências.

O teste de instalação pode ser estruturado nas seguintes etapas, quando aplicável:



Testes	Definição
Inspeções pré-entrega	Verificações de construção de equipamentos ou componentes principais antes da entrega. Inclui a inspeção de peças que não podem ser revisadas durante o FAT ou onde o FAT não pode ser realizado
Teste de aceitação de fábrica (FAT) - Testes de instalação	Inspeção/teste do equipamento no local do fornecedor Os equipamentos, especialmente se incorporarem tecnologia nova ou complexa, podem ser avaliados antes da entrega à Grünenthal. Deve-se confirmar que o equipamento está em conformidade com a URS/especificação funcional no local do fornecedor, se aplicável. Normalmente, um FAT bem-sucedido resulta na entrega do equipamento. Quando apropriado e justificado, a revisão da documentação e os testes específicos podem ser realizados no FAT ou em outros estágios, sem a necessidade de serem repetidos no local na instalação ou nos testes operacionais, conforme relatado na ERA.
Inspeção de recebimento	Inspeção se os componentes/materiais ou equipamentos entregues estão em conformidade com os requisitos, por exemplo, fabricante, modelo, número de série, conforme aplicável, com a documentação de suporte necessária durante o recebimento do equipamento. Durante essa fase, confirma-se que o equipamento foi recebido em boas condições e etiquetado corretamente, quando aplicável.

Testes	Definição
	Deve-se garantir um armazenamento adequado do equipamento até a instalação.
Teste de aceitação do local (SAT) - Testes de instalação	O objetivo do SAT é fornecer testes e documentação dos equipamentos instalados nas instalações da Grünenthal, para verificar se o fornecedor cumpriu as responsabilidades contratuais e se os equipamentos atendem aos requisitos O plano de testes SAT inclui revisões das atividades abertas do FAT, que foram realizadas e não atenderam aos critérios de aceitação/resultados esperados, e o plano para resolvê-las. O SAT também inclui a reconfirmação dos resultados do teste FAT.
Verificação/Qualificação da instalação	Verificação dos requisitos de qualidade relacionados à instalação (CDEs, conforme definido na Avaliação de Risco do Equipamento). Exemplos de atividades incluem: <ul style="list-style-type: none">• Verificação de que as partes em contato com o produto, o ingrediente e/ou o material de limpeza atendem às especificações (materiais de construção e acabamentos, conforme aplicável)• Instalação de instrumentos críticos• Calibração de instrumentos críticos (também pode ser verificada no início do teste funcional)

5.3.2.3 Início de operação do equipamento

Abordagens de Boas Práticas de Engenharia (GEP) para garantir que o equipamento seja energizado e iniciado de forma segura, após sua instalação adequada. A inicialização do equipamento pode ser realizada tanto nas instalações do fornecedor quanto após a instalação no local.

A inicialização do equipamento é um processo de quatro etapas, que consiste em:

1. Verificação de que o sistema está completo com todas as chaves das válvulas na posição correta.
2. Revisão de segurança antes do início das operações (com o envolvimento da função EHS)
3. Energização supervisionada dos utilitários do sistema
4. Verificação pré-funcional do sistema, com foco nas funções de segurança.

Todos os problemas identificados durante as atividades de inicialização do equipamento devem ser verificados para não afetar os testes futuros e tratados durante as etapas de teste a seguir.

5.3.2.4 Testes operacionais/funcionais (incluindo qualificação)

Os testes operacionais/funcionais devem ser executados após a conclusão de todos os testes de instalação que possam afetar os testes funcionais e começar após a inicialização do sistema e as calibrações definidas no respectivo plano.

Ele verifica se a funcionalidade do equipamento atende ao aprovado nas especificações, incluindo aqueles identificados como Aspectos Críticos, e é adequado

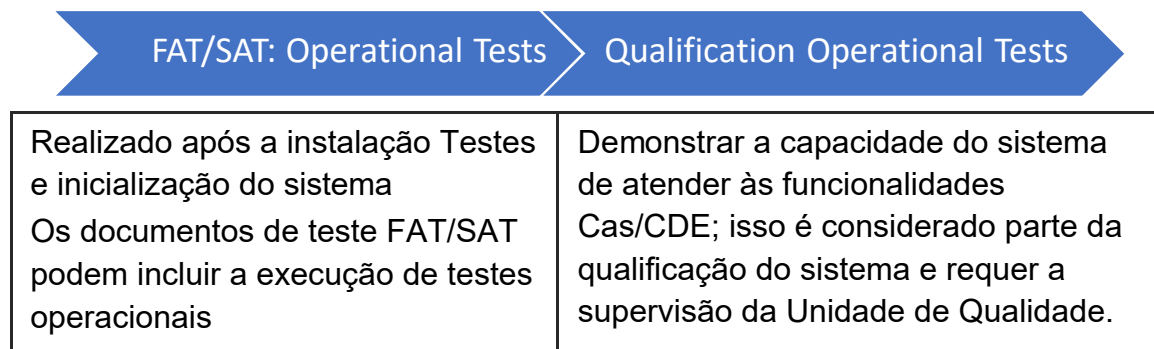
e documentado em um plano/registro de teste para toda a faixa desejada de operação do equipamento no ambiente de destino.

Os testes podem ser realizados em um único relatório/plano de teste ou separados em fases de FAT, SAT, comissionamento e qualificação. Dependendo da complexidade dos itens a serem testados, ele pode ser realizado como um teste combinado de instalação/operacional em um único documento.

Os testes funcionais/operacionais devem incluir, mas não se limitam ao seguinte:

- Testes que foram desenvolvidos a partir do conhecimento das instalações, utilitários de apoio e equipamentos para garantir que o sistema esteja operando conforme projetado.
- Testes para confirmar os limites operacionais superior e inferior e/ou as condições do "pior caso".
- Teste de controles e equipamentos de automação integrados para todo o sistema desenvolvido a partir do conhecimento dos processos. Sistemas e equipamentos para os modos normal e de alarme/falha.
- Confirmação de que o equipamento pode lidar com cenários previsíveis de uso simultâneo para sistemas utilitários.
- Determinação e registro de configurações manuais de componentes (por exemplo, posições de válvulas, posições de chaves de limite/escadas, configurações de chaves de controle)

Os testes operacionais/funcionais são normalmente incluídos nas seguintes fases, quando aplicável:



A conclusão de testes operacionais/funcionais bem-sucedidos deve permitir a finalização dos procedimentos padrão de operação e limpeza, treinamento de operadores e requisitos de manutenção preventiva.

5.3.2.5 Teste de qualificação de desempenho

Normalmente, o PQ deve ocorrer após a conclusão bem-sucedida da instalação e dos testes operacionais. Se justificado, o PQ pode ser realizado em conjunto com o OQ ou a validação do processo.

O PQ deve incluir, mas não se limitar ao seguinte:

- Testes, usando materiais de produção, substitutos qualificados ou produtos simulados, que comprovadamente tenham comportamento equivalente em condições normais de operação com lotes do pior caso. A frequência da amostragem usada para confirmar o controle do processo deve ser justificada.

- Os testes devem abranger a faixa operacional do processo pretendido, a menos que haja evidências documentadas das fases de desenvolvimento que confirmem as faixas operacionais.

Os procedimentos operacionais devem ser usados durante o PQ.

5.4 Gerenciamento de discrepâncias

Qualquer desvio do intervalo definido/critérios de aceitação no protocolo de teste ou no plano de comissionamento e qualificação é gerenciado como uma discrepância (ver [TMAT-002288](#)), que deve ser relatada e avaliada quanto à criticidade, de acordo com o risco e a complexidade, dentro da execução do teste de C&Q. A definição da classificação está descrita na tabela abaixo:

Classificação de discrepâncias	Descrição
Maior	Quando pode afetar o desempenho do produto, atender às especificações, segurança, eficácia terapêutica, integridade dos dados ou requisitos regulatórios ou uma condição que pode ser citada pelas autoridades regulatórias como crítica após uma inspeção. Se a discrepância não for completamente resolvida, o uso pretendido do equipamento não será alcançado.
Menor	Quando for isolado e não afetar negativamente o desempenho do produto ou da unidade, atendendo às especificações, à segurança, à eficácia terapêutica, à integridade dos dados ou aos requisitos regulatórios, ou quando for improvável que afete a aprovação do pedido se for corrigido imediatamente. Se a discrepância não for completamente resolvida, o uso pretendido do equipamento poderá ser alcançado se alguma ação paliativa for estabelecida durante um período específico.

A discrepância deve ser gerenciada como um Evento de Qualidade ou Desvio no caso de um possível impacto no processo validado atual e/ou no status operacional atual do equipamento (ou seja, o equipamento está na fase operacional), seguindo o [PROC-005388 Global Process for Quality Event Management](#).

5.5 Aceitação e liberação

A aceitação e a liberação do equipamento representam o início do estado qualificado e são documentadas em um Relatório de C&Q. Esse documento deve fazer referência aos documentos criados, a um resumo de todos os resultados e declarar a liberação do equipamento para a produção de GMP de acordo com as atividades definidas no Plano de C&Q.

As atividades de teste de instalação, operacional e de desempenho (conforme necessário) devem ser concluídas antes da fase de aceitação e liberação, o que inclui:

- Os resultados dos testes devem ser revisados
- Resultados inesperados investigados
- Discrepâncias em relação ao plano de testes e aos roteiros abordados,

incluindo a justificativa do ajuste e a evidência de um novo teste. No caso de ações abertas sem impacto no uso pretendido do equipamento (ou seja, como resultado de uma discrepância menor), elas devem ser documentadas no processo CAPA para garantir o acompanhamento adequado.

- Alterações de engenharia encerradas
- Resumo da faixa de qualificação associada aos CPPs definidos.
- Liberação formal documentada do equipamento para operação normal.

O início do "estado qualificado" do equipamento significa o início do controle de alterações de qualidade gerenciado pelo QA, do monitoramento contínuo do desempenho e da revisão periódica.

5.6 Revisão periódica

Os equipamentos devem ser avaliados com uma frequência adequada - com base em uma abordagem de risco (por exemplo, análise de tendências) - para confirmar que permanecem em um estado de controle, em conformidade com o Plano Mestre de Validação Global.

Quando a requalificação for necessária e realizada em um momento específico, o período deve ser justificado e os critérios de avaliação definidos. Além disso, a possibilidade de pequenas alterações ao longo do tempo deve ser avaliada. O prazo específico para cada equipamento deve ser indicado no VMP local ou no relatório de qualificação específico.

A gama de atividades de requalificação deve contar com as atividades de qualificação inicial e refletir a criticidade da unidade/processo, mais detalhes são descritos em [SUP-006900](#).

5.7 Gerenciamento de mudanças

Todas as alterações planejadas em instalações, equipamentos, instrumentos analíticos e utilitários qualificados devem ser formalmente documentadas e o impacto sobre o status qualificado ou a estratégia de controle deve ser avaliado. Portanto, é necessário definir qual trabalho de qualificação é obrigatório para comprovar o controle desses aspectos críticos.

O controle de mudanças é feito de acordo com o [PROC-007059 Global Process for Change Management](#).

Mudanças "iguais por iguais" referem-se a alterações feitas em um produto, processo ou sistema que são equivalentes ou semelhantes em termos de impacto na qualidade, segurança, eficácia e conformidade com os requisitos regulatórios do produto final. Um processo de avaliação desse tipo de alteração deve ser implementado para garantir que o produto continue a atender aos padrões exigidos e mantenha seu **status de qualificação** para aprovação do mercado.

Uma descrição detalhada e uma definição adequada das medidas necessárias no processo de mudança podem substituir o plano de C&Q.

5.8 Implementação de equipamento de legado

A implementação da abordagem de C&Q é obrigatória para todos os novos

equipamentos. A documentação existente não precisa ser adaptada em relação à abordagem de C&Q, pelo menos o equipamento existente é afetado por mudanças ao longo do ciclo de vida, as mudanças podem ser classificadas como mudanças maiores ou menores, e a qualificação será gerenciada da seguinte forma:

Modificar classificação	Atividades	Documentos a serem criados/atualizados
Mudanças importantes (grande mudança em equipamentos qualificados existentes ou equipamentos existentes com possíveis lacunas de conformidade)	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmar se a qualificação é necessária - Concluir a avaliação de risco do equipamento e revisar o projeto disponível para garantir que os riscos sejam controlados - Revisar os testes para confirmar que as ACs/CDEs foram verificadas Resultado: remediar os GAPs por meio de alteração/teste de projeto ou adição de controles operacionais	<ol style="list-style-type: none"> 1. URS, ERA e DR/DQ: analisar os requisitos e as lacunas do processo, identificar CAs e propor controles técnicos (CDEs) e processuais 2. Plano de C&Q e plano de teste: Desenvolver o plano para descrever a abordagem 3. Testes: a documentação de qualificação atual pode ser usada se os CDEs forem tratados adequadamente. Complemente a documentação, se necessário, e revise os procedimentos para confirmar os controles processuais. Atualize se necessário. 4. Procedimentos (operações e manutenção): revisar para abordar a mudança 5. Relatório de resumo de qualificação: Obrigatório
Pequena alteração (pequena alteração no equipamento existente com um bom pacote de qualificação)	<ul style="list-style-type: none"> - Preencha a ERA somente para os aspectos afetados pela mudança, não para todo o equipamento. - Confirme se os controles de projeto, os riscos e os aspectos críticos de qualidade estão de acordo com o procedimento. Resultado: Aprovar o relatório e adicionar ao pacote de qualificação existente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. URS: A definição de requisitos faz parte da descrição do controle de alterações. 2. ERA: é necessário para determinar o impacto da mudança. 3. DR/DQ: Revise o projeto para garantir que os requisitos de alteração sejam atendidos. 4. Plano de C&Q: o conteúdo faz parte do controle de mudanças. 5. Plano de testes e testes: Necessário, para lidar com a mudança 6. Procedimentos (operações e manutenção): revisar para abordar a mudança 7. Relatório resumido de qualificação: Registrado e aprovado até o encerramento do controle de mudanças

Mais orientações sobre a implementação de atividades de qualificação e conformidade em equipamentos legados são fornecidas no [TMAT-002224](#).

5.9 Qualificação/Avaliação de fornecedores

O objetivo do processo de qualificação de fornecedores é garantir que qualquer serviço ou produto fornecido seja respectivamente executado e desenvolvido de acordo com um sistema de gerenciamento de qualidade (QMS) adequado. A qualificação considera a complexidade, a novidade e a categorização dos componentes do produto/serviço, bem como a criticidade do sistema/serviço que está sendo fornecido, e inclui, entre outras coisas, a avaliação do fornecedor para: desenvolver, testar e validar o produto, gerenciar alterações, lidar com informações confidenciais e fornecer documentação precisa, completa e inequívoca. O processo de qualificação do fornecedor pode dar suporte ao aproveitamento da documentação do fornecedor durante a qualificação do equipamento.

O processo de qualificação de fornecedores está detalhado no SOP dedicado [PROC-003393](#).

5.10 Fluxo de processos de C&Q e gerenciamento de documentos relacionados

O fluxo do processo de C&Q está refletido na figura 3, incluindo a matriz RACI.

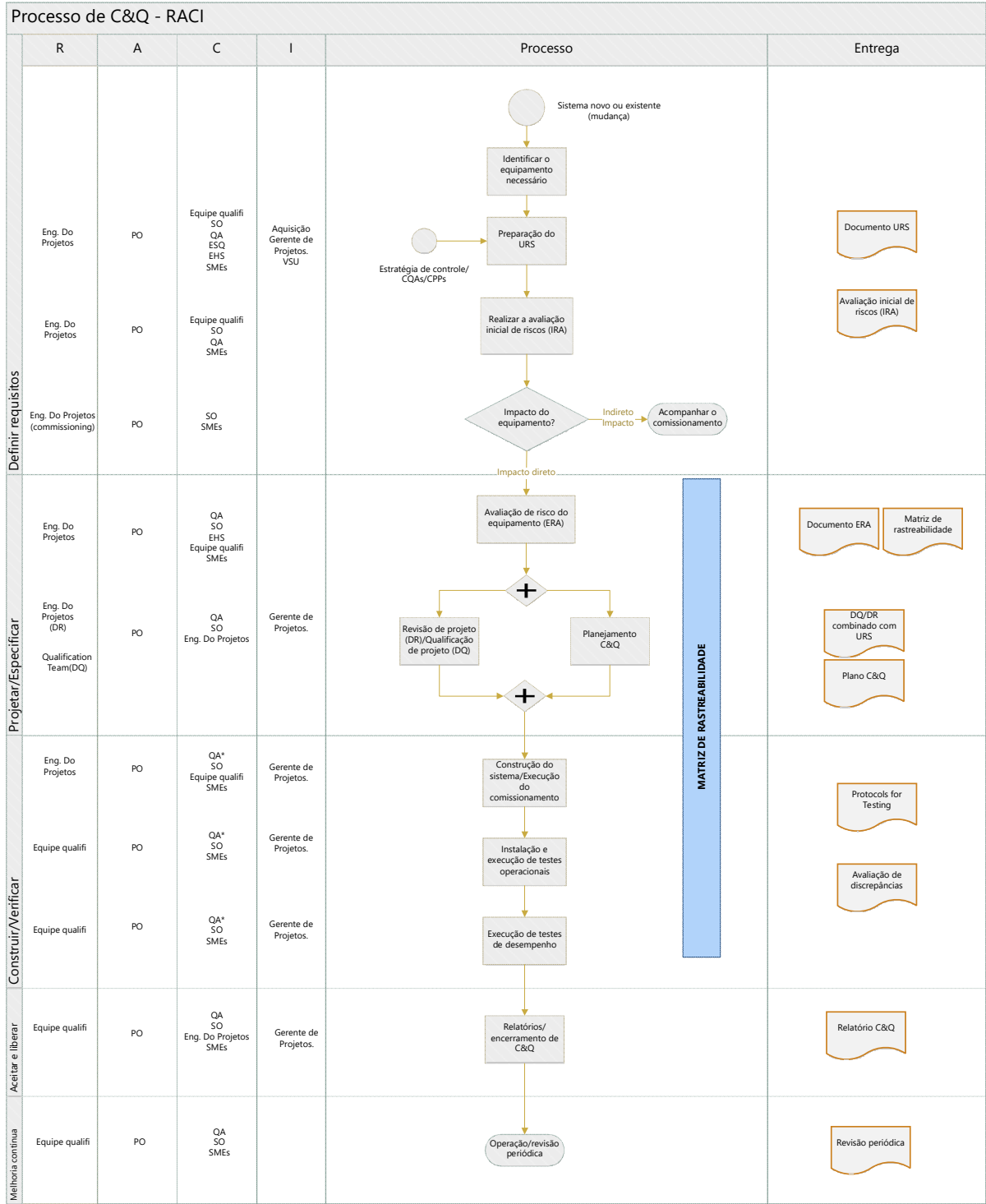
Cada etapa do processo de C&Q deve ser apoiada por documentos específicos (ver figura 3); no entanto, a documentação pode ser preparada individualmente ou combinada quando apropriado. Nesse sentido, os documentos podem ser mesclados — por exemplo, integrando planos de teste e scripts de teste para Instalação, Operacional e Qualificação de Desempenho — desde que o conteúdo necessário em cada fase seja completo, rastreável e claramente definido. A combinação de documentos é aceitável quando dá suporte à simplificação sem comprometer a qualidade, a conformidade ou a clareza.

A preparação da documentação deve ser feita usando os modelos fornecidos listados no [SUP-011503](#), incluindo as funções responsáveis pela preparação, revisão e aprovação de cada documento.

A execução da documentação definida deve seguir o procedimento de boas práticas de documentação.

Quando os protocolos de qualificação e outras documentações são fornecidos por terceiros que prestam serviços de qualificação, o pessoal apropriado no local de fabricação, de acordo com este SOP, deve confirmar a adequação e a conformidade com os procedimentos internos antes da execução do protocolo. Os protocolos do fornecedor podem ser complementados por documentação interna adicional/protocolos de teste antes do uso.

Figura 3. Fluxo do processo de C&Q e RACI



R: Responsável, A: Responsável, C: Consultado, I: Informado.

VSU: Vertical Start Up, Mgr: gerente, *QA está envolvido por meio do gerenciamento de discrepâncias/exceções

5.11 Desligamento/Descomissionamento

O desligamento das instalações, utilidades e equipamentos deve ser adequadamente documentado.

Ele deve ser avaliado e incluir as seguintes atividades:

- quais sistemas são influenciados por esse desligamento.
- Limpeza final
- Declaração de validação que comprove, com evidências documentadas, que o equipamento estava adequado aos propósitos e em um status validado no momento do último uso.
- Arquivamento dos registros históricos (por exemplo, registros a serem mantidos para fins regulatórios em papel ou em formato eletrônico e toda a documentação de validação relacionada ao sistema)
- Descarte de hardware e infraestrutura
- Destruição de dados redundantes não gerenciados por requisitos legais como, por exemplo, 21 CFR parte 11 ou "retenção" legal.
- Desativação do ativo no SAP ou em qualquer sistema equivalente
- Encerrar todos os desvios, controles de mudanças, CAPAs, protocolos de validação e documentos GxP (por exemplo, procedimentos de operação, limpeza, manutenção etc.).
- Serviço de limpeza

As atividades de descomissionamento devem ser executadas de acordo com protocolos pré-aprovados, usando o sistema de documentação atual e seguindo o processo de controle de alterações.

6 Referências

6.1 Diretrizes/Regulamentos

- Diretiva 2003/94/EG Diretrizes da UE para GMP, Parte I e Parte II Diretrizes da UE para GMP
- Anexo 15 ICH Q7 e ICH Q9
- PIG PE 009-12 Parte I, Parte II, PIG PI-006 PIG PE-009
- Diretrizes da UE para GMP, Anexo 15: Qualificação e validação
- Relatório Técnico da OMS Série 937, Anexo 4
- Norma ASTM E2500-13, "Guia padrão para especificação, projeto e verificação de sistemas e equipamentos de fabricação de produtos farmacêuticos e biofarmacêuticos", ASTM International, West Conshohocken, PA, www.astm.org.
- ISPE Volume 5: Comissionamento e qualificação, segunda edição
- Farmacopeia dos Estados Unidos (USP). <1058> *Qualificação de instrumentos analíticos*.

6.2 Documentos de procedimento padrão

- [PROC-003393](#) Qualificação de fornecedores de sistemas computadorizados
- [PROC-003530](#) Gerenciamento de risco de qualidade
- [PROC-005388](#) Processo global para gerenciamento de eventos de qualidade
- [PROC-007059](#) Processo global para gerenciamento de mudanças

- [PROC-007441](#) Computer software assurance
- [PROC-008499](#) Revisão periódica (PR) para qualificação de equipamentos
- [SUP-011503](#) C&Q para equipamentos - Lista de documentos associados
- [SUP-011591](#) Classificação de equipamentos e fluxo de trabalho de IRA
- [SUP-011755](#) Padrão de engenharia de projeto (PES)
- [TMAT-002332](#) Aplicação de QRM para qualificação e validação de processos

7 Histórico

Revisão/ documento nº.	Descrição das Alterações
01	Criação do documento Global: a abordagem de qualificação de equipamentos é atualizada para incluir as atividades executadas durante as atividades de comissionamento e alavancar as atividades de verificação/teste.