

Marcus Vinicius Lima do Couto

**A Pré-Qualificação de medicamentos:  
Análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS  
e da ANVISA**

Rio de Janeiro

2014

Marcus Vinicius Lima do Couto

**A Pré-Qualificação de medicamentos:  
Análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS e da  
ANVISA**

Dissertação apresentada, como um dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientador: Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Medina

Rio de Janeiro

2014

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

C871p

Couto, Marcus Vinicius Lima do

A Pré-Qualificação de medicamentos: análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS e da ANVISA. / Marcus Vinicius Lima do Couto. – Rio de Janeiro, 2014.

xvii, 159 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Medina

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2014.

Bibliografia: f. 93-98

1. Boas Práticas de Fabricação. 2. Gestão da Qualidade. 3. Laboratório Farmacêutico Oficial. 4. Pré-Qualificação. I. Título.

CDD 615.1

Marcus Vinicius Lima do Couto

**A Pré-Qualificação de medicamentos:  
Análise comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS e da  
ANVISA**

Dissertação apresentada, como um dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Aprovada em 27 de maio de 2014.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa  
(VPPIS – FIOCRUZ – Presidente da Banca)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Erika Martins de Carvalho  
(Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alessandra Lifstitch Viçosa  
(Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laís Bastos da Fonseca  
(SEFAR/VPPIS - FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2014

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho ao meu grande, querido, saudoso e insubstituível amigo, meu padrinho Eduardo Jorge de Brito, pelo amor, carinho, ensinamentos e incentivos fundamentais, para a realização dos meus sonhos.*

*O Sr. foi e sempre será minha referência de vida e motivo de orgulho.*

*Meu verdadeiro ídolo e herói.*

*Nossa união é eterna.*

*Obrigado por tudo “Dindo” !!!*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, nosso maior exemplo, por me conceber e me manter com saúde, pela força e oportunidade de alcançar mais esta conquista.

À minha amada esposa e companheira, Ilana, minha grande incentivadora, pela compreensão, cumplicidade, suporte, presença constante no meu cotidiano e acima de tudo, pelo amor que nos une.

Aos meus orientadores, Jorge Costa e Fernando Medina, pelo amparo irrestrito, pelas valiosas contribuições, por me estimularem em todos os momentos e pela amizade construída.

Ao meu grande amigo, Luiz Aizemberg, pelo exemplo de vida, pelo suporte e por sua mente brilhante.

À Érico Daemon e Guilherme Mulé, pela ajuda, esclarecimentos e sugestões fornecidas.

Aos meus amigos de turma, pela inesquecível convivência e amizade consolidada.

À coordenação, secretaria acadêmica e docentes do Mestrado, pela dedicação, respeito, apoio e pronta resposta.

À minha amada e querida mãe, Graça, pela existência e exemplo de dedicação, garra, fé, coragem e amor incondicional.

Ao meu pai, Amauri, por estimular a busca inabalável dos meus objetivos.

À minha querida e saudosa madrinha, Elizabeth, pelo amor, carinho e lições.

À minha querida tia, Neyde, pelo carinho, ajuda e presença marcante na minha vida.

À Universidade Federal Fluminense/UFF, berço dos meus ensinamentos como profissional da saúde.

À Força Aérea Brasileira, pelos momentos vividos no Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica e pelo crescimento profissional e como ser humano.

À Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e colegas de jornadas, pela oportunidade de concluir este trabalho.

A todos que, sinceramente, torceram e contribuíram para a realização desta etapa da minha vida, a minha eterna gratidão !

*“Controlar e aplicar os vários recursos de uma nação, assegurando-os contra ameaças, configura a Grande Estratégia Nacional”.*

Edward Earle

*“Pra quem tem fé, a vida nunca tem fim”.*

O Rappa – “Anjos”

## RESUMO

COUTO, Marcus Vinicius Lima do. *A Pré-Qualificação de medicamentos: Análise Comparativa entre as Boas Práticas de Fabricação da OMS e da ANVISA*. 2014. 175f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

A produção de medicamentos com qualidade, segurança, eficácia é fundamental para atender às demandas nacionais e internacionais, com o fito de subsidiar a assistência farmacêutica no âmbito da saúde pública. Diante do papel estratégico em que o complexo fabril público de saúde está inserido, caracterizado pela necessidade de produção de medicamentos destinados ao tratamento de doenças negligenciadas, a Gestão da Qualidade dentro de um Laboratório Farmacêutico Oficial, fundamentada nas Boas Práticas de Fabricação e reconhecida pela Organização Mundial de Saúde é essencial para a exportação de seus medicamentos via organismos internacionais. No caso de Farmanguinhos/FIOCRUZ, maior laboratório de medicamentos da rede pública oficial, a busca pelo aprimoramento contínuo dos processos produtivos dos seus produtos, visa à obtenção de vantagens competitivas para a organização, por intermédio de sua entrada no mercado externo de medicamentos e destaque de sua posição estratégica no processo de cooperação internacional em saúde, expandindo o protagonismo da política externa nacional. Os objetivos deste trabalho foram identificar os principais requisitos técnicos recomendados pela Organização Mundial de Saúde e exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para o cumprimento e reconhecimento das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, e compará-los, de maneira crítica, em prol da obtenção da pré-qualificação de medicamentos. Os elementos de análise escolhidos foram divididos em tópicos e subtópicos, estabelecendo-se tabelas comparativas entre a Organização Mundial de Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A metodologia empregada na pesquisa em questão é classificada como exploratória, uma vez que foi realizada uma abordagem abrangente acerca das regulamentações nacionais e dos guias da Organização Mundial de Saúde, por intermédio da seguinte técnica de coleta de dados: pesquisa bibliográfica e documental. Os resultados obtidos permitiram constatar o alinhamento entre as recomendações da Organização Mundial de Saúde e as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e, por conseguinte, concluir a inserção da legislação nacional no cenário internacional, no tocante as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. Em seguida, foram traçados os principais entraves, recomendações e as perspectivas a serem inseridas ou redirecionadas, para que este projeto atenda às necessidades de Farmanguinhos. Pretende-se, com a elaboração desta proposta, contribuir com a Gestão Institucional de Farmanguinhos, em destaque, capacitá-la para obter a pré-qualificação da Organização Mundial de Saúde, promover uma reflexão ampla e servir de referência no âmbito da produção pública de medicamentos, fornecendo recomendações para a qualificação do complexo fabril estatal nacional, em consonância com as exigências regulatórias específicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e recomendações da Organização Mundial de Saúde.

Palavras-chave: Boas Práticas de Fabricação. Gestão da Qualidade. Laboratório Farmacêutico Oficial. Pré-Qualificação.



## **ABSTRACT**

The prequalification of medicines: Comparative analysis between Good Manufacturing Practices of WHO and ANVISA

The Production of medicines with quality, safety, efficiency is essential to meet national and international requirements, aiming at subsidizing pharmaceutical care within the public health. Given the strategic role that public health industrial complex is inserted, characterized by the need to produce drugs for the treatment of neglected diseases, Quality Management within a Pharmaceutical Laboratory Officer, based on Good Manufacturing Practices and recognized by the World Health Organization is essential to export their drugs via international organizations. Farmaguinhos/FIOCRUZ, the biggest laboratory at the public network, searches for continuous improvement of its production processes, aiming to obtain competitive advantages for the organization, through its entry in the foreign market of medicines and highlighted strategic position in international health cooperation process, expanding the role of national foreign policy. The objectives of this study were to identify the main technical requirements recommended by the World Health Organization and enforced by the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA), for compliance and recognition of Good Manufacturing Practice for medicinal products and compare them critically, to obtain the prequalification of medicines. The elements chosen for analysis were divided into topics and subtopics, establishing comparative tables between the World Health Organization and ANVISA. The methodology used in the research is classified as exploratory, since a comprehensive approach on national regulations and the World Health Organization guidelines, through the following technical data collection, was performed: literature and documents. The results revealed the alignment between the recommendations of the World Health Organization and the requirements of ANVISA and therefore entering the national legislation in the international scenario with regard to Good Manufacturing Practice for medicinal products. Then we trace the main barriers, recommendations and perspectives to be inserted or redirected, so that this project meets the needs of Farmaguinhos. It is intended to contribute with the Institutional Management Farmaguinhos to obtain prequalification from the World Health Organization, to promote a broad reflection and serve as a reference under the public production medications, providing recommendations for the qualification of the public factory complex, in line with the specific regulatory requirements of ANVISA and recommendations of the World Health Organization.

Keywords: Good Manufacturing Practices. Quality Management. Official Pharmaceutical Laboratory. Prequalification.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição territorial dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFOs).....	27
Figura 2 – Fluxograma com as etapas da pré-qualificação de medicamento da OMS.....	60
Figura 3 – Proposta de adequação do Organograma da Divisão de Assuntos Regulatórios de Farmanguinhos/FIOCRUZ.....	88
Gráfico 1 – Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais.....	73
Gráfico 2 – Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais.....	73
Gráfico 3 – Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Validação.....	76
Gráfico 4 – Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Validação.....	76

Gráfico 5 – Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Água para uso farmacêutico.....80

Gráfico 6 – Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Água para uso farmacêutico.....80

Gráfico 7 – Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis.....84

Gráfico 8 – Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis.....84

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFOs) de medicamentos representados pela Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB).....	26
Tabela 2 – Principais eventos que estimularam à adoção de BPF.....	34
Tabela 3 – Guias complementares específicos de BPF de medicamentos emitidos pela ANVISA.....	66
Tabela 4 – Princípios fundamentais das BPF da OMS para produtos farmacêuticos .....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS -	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ALFOB -	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil
AMS -	Assembléia Mundial da Saúde
ANVISA -	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV -	Antirretroviral
ASMQ -	Artesunato e Mefloquina
AVAC -	Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado
BPE -	Boas Práticas de Engenharia
BPF -	Boas Práticas de Fabricação
CBPF -	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CD -	<i>Compact Disc</i>
CDFPN -	Centro de Desenvolvimento de Fitomedicamentos e Produtos Naturais
CEF -	Centro de Equivalência Farmacêutica
CEME -	Central de Medicamentos
CGMP-	<i>Current Good Manufacturing Practices</i>
CONASS -	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONASEMS -	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CTM -	Complexo Tecnológico de Medicamentos
DCI -	Denominação Comum Internacional
DNDi -	<i>Drugs for Neglected Diseases Initiative</i>
DNERU -	Departamento Nacional de Endemias Rurais
DOU -	Diário Oficial da União
DVD -	<i>Digital Versatile Disc</i>

ELISA -	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
ERU -	Especificações de Requisitos de Usuários
FDA -	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ -	Fundação Oswaldo Cruz
GHTF -	<i>Global Harmonization Task Force</i>
GMP -	<i>Good Manufacturing Practices</i>
HEPA -	<i>High-Efficiency Particulate Air</i>
HIV -	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HIV/AIDS -	<i>Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
HVAC -	<i>Heating, Ventilation and Air-Conditioning</i>
ICH -	<i>International Conference on Harmonization</i>
IFA -	Insumo Farmacêutico Ativo
IPROMED -	Instituto de Produção de Medicamentos
LDVA -	Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica
LFO -	Laboratório Farmacêutico Oficial
OMS -	Organização Mundial de Saúde
ONU -	Organização das Nações Unidas
OPAS -	Organização Pan-Americana da Saúde
P&D -	Pesquisa e Desenvolvimento
PIC/S -	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PMV -	Plano Mestre de Validação
PN-DST/AIDS	Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis /AIDS
POP -	Procedimento Operacional Padrão
QD -	Qualificação de Desempenho

QI -	Qualificação de Instalação
QO -	Qualificação de Operação
QP -	Qualificação de Projeto
RBPPM -	Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos
RDC-	Resolução da Diretoria Colegiada
RE -	Resolução Específica
SMM -	Sociedade Moçambicana de Medicamentos
SMF -	<i>Site Master File</i>
SGQ -	Sistema de Gestão da Qualidade
SUS -	Sistema Único de Saúde
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SVS -	Secretaria de Vigilância Sanitária
TOC -	<i>Total Organic Carbon</i>
TRS -	<i>Technical Report Series</i>
UNAIDS -	<i>Joint United Nations Program on HIV/AIDS</i>
UNFPA -	<i>United Nations Population Fund</i>
UNICEF -	<i>United Nations Children's Fund</i>
UV -	Ultravioleta
WHO -	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1. A indústria farmacêutica mundial e no Brasil.....	20
2.2. A produção pública nacional de medicamentos.....	23
2.3. Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO).....	25
2.4. O Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ.....	28
2.5. As Boas Práticas de Fabricação (BPF).....	33
2.6. A regulamentação sanitária para as Boas Práticas de Fabricação (BPF) no Brasil.....	36
2.7. As recomendações para as Boas Práticas de Fabricação (BPF) da Organização Mundial de Saúde (OMS).....	38
2.8. O Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos Essenciais da OMS.....	44
2.9. Etapas do Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos Essenciais da OMS.....	48
2.9.1. <u>Convite</u> .....	48
2.9.2. <u>Apresentação do dossiê</u> .....	49
2.9.3. <u>Avaliação</u> .....	51
2.9.4. <u>Inspeção</u> .....	52
2.9.5. <u>Decisão</u> .....	55
3 JUSTIFICATIVA.....	61
4 OBJETIVOS.....	63
4.1 Objetivo geral.....	63
4.2 Objetivos específicos.....	63
5 METODOLOGIA.....	64
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	65
6.1. Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais.....	68
6.2. Validação.....	69
6.3. Água para uso farmacêutico.....	70
6.4. Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis.....	70



6.5. Análise comparativa - Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA.....	71
6.5.1. <u>Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais</u> .....	73
6.5.2. <u>Validação</u> .....	76
6.5.3. <u>Água para uso farmacêutico</u> .....	80
6.5.4. <u>Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não estéreis</u> .....	84
7 CONCLUSÃO.....	91
8 REFERÊNCIAS.....	93
APÊNDICES.....	99

## 1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é um dos segmentos mais competitivos do mundo, sendo um setor relevante para a economia e principalmente para políticas de saúde. Com o advento da globalização, profundas transformações ocorrem a todo instante, trazendo alterações no comportamento dos consumidores, gerando novas necessidades, novos hábitos de consumo, proporcionando maior exigência e rigor com relação aos produtos e serviços comercializados (BOTET, 2006).

As tecnologias e os métodos de transformação utilizados no cenário mundial, em atendimento à demanda por produtos, são primordiais para garantir diferencial competitivo. O propósito de sobreviver e prosperar nesse mercado em virtude de crescentes disputas está levando as empresas a se reposicionarem estrategicamente e atualizarem a gestão dos seus processos (FRENKEL, 2002).

Em virtude dessa disputa acirrada, a qualidade consolida-se cada vez mais perante as corporações contemporâneas como uma ferramenta estratégica e um ícone de excelência para a garantia da segurança e eficácia dos produtos ou serviços disponibilizados aos consumidores. Assim, uma opção que várias instituições utilizaram para o aumento de sua competitividade foi a implantação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ). Essa decisão propõe a consolidação de uma estrutura multissetorial adequada para fins de integração entre ações de melhoria contínua e estratégia de gestão, de forma a alcançar resultados satisfatórios (FILHO; BARROCO, 2004).

Atualmente, a natureza crítica do produto final da indústria farmacêutica é regulamentada por legislações próprias, de caráter compulsório e inseridas no cumprimento das diretrizes para as Boas Práticas de Fabricação (BPF), através da implementação da fiscalização e inspeção nas indústrias farmacêuticas. Dessa forma, as empresas fabricantes de medicamentos têm alocado grande parte de seus recursos em prol da qualidade de suas linhas produtivas (MORETTO, 2002).

Nesse contexto, as BPF, como parte integrante da garantia da qualidade, passam a exercer uma relevância ainda maior, quando os produtos são ligados à área de saúde, como no caso da produção pública de medicamentos, em face da influência direta na qualidade de vida da população.

No Brasil, a observação de um complexo público, de abrangência nacional, representa uma característica própria da indústria farmacêutica. Tal estrutura é voltada para a manufatura de medicamentos fundamentalmente destinados aos programas de saúde pública.

Tendo em vista que o Brasil é um país emergente e que a maior parte da população encontra-se desprovida de assistência farmacêutica apropriada, os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) assumem papel singular na produção e, em sintonia com o Ministério da Saúde, contribuem para aumentar o acesso aos medicamentos essenciais a serem consumidos por essa faixa da população, através do Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente destinados à atenção básica de saúde.

Os LFOs têm assumido uma posição destacada e marcante no cenário da indústria farmacêutica nacional, principalmente por fabricarem medicamentos estratégicos negligenciados pelas grandes multinacionais, em decorrência do baixo valor financeiro agregado em sua comercialização.

A preocupação em fornecer medicamentos de qualidade, motivada por políticas públicas e ações coletivas de saúde, como os programas do Ministério da Saúde de combate à *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), tuberculose, hanseníase e malária suscita a necessidade dos LFOs implantarem processos capazes de alcançar níveis de qualidade satisfatórios, em conformidade com referências predefinidas e que reproduzam condições de segurança, eficácia e a atividade terapêutica exigida, através do incremento de suas ações. Esse foco é imperativo quanto ao ideal de um LFO em obter certificação em BPF.

Alguns LFOs têm enfrentado, ao longo dos tempos, um elevado número de obstáculos no cerne de suas atividades, promovidos por diversos fatores, os quais dificultam a obtenção da certificação em BPF emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esse problema traz efeitos importantes não apenas para as instituições propriamente ditas, com também causa prejuízos à Política Nacional de Saúde e, conseqüentemente, à população.

Diante deste cenário, a necessidade do Instituto Tecnológico em Fármacos – Farmanguinhos, braço farmacêutico da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), ser referência no que tange às questões associadas a todos os aspectos da qualidade, visando a atenção à legislação nacional e às recomendações internacionais vigentes em prol da saúde pública, ratifica a importância do tema proposto.

Assim, o estudo em questão vislumbra proporcionar um instrumento de consulta com a descrição dos principais requisitos técnicos a serem adotados por Farmanguinhos, para obtenção da certificação em BPF reconhecida internacionalmente, e das melhorias oriundas da implementação da Gestão da Qualidade fundamentada nas BPF. Da mesma forma, o trabalho pretende contribuir para uma reflexão ampla e servir de referência no âmbito da produção pública de medicamentos, fornecendo recomendações para a qualificação do complexo fabril estatal nacional, em consonância com as exigências regulatórias específicas da ANVISA e recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS).

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 A indústria farmacêutica mundial e no Brasil**

O setor industrial farmacêutico é um dos mais antigos e globalizados, no processo de difusão e comercialização por todo o mundo, iniciado na década de 20 (PEREIRA, 2002).

Segundo Pereira (2002), os avanços científicos e tecnológicos resultaram no surgimento de produtos inovadores, derivados de ações conjuntas empreendidas com apoio empresarial e governamental.

A indústria farmacêutica tem como atividade final a produção de medicamentos, utilizados pela sociedade no tratamento de doenças ou outras indicações médicas (GADELHA *et al.*, 2003). A produção de medicamentos envolve quatro estágios tecnológicos principais: Estágio I – Pesquisa e Desenvolvimento (P&D); Estágio II – Produção de Farmoquímicos; Estágio III – Produção de Especialidades Farmacêuticas; e Estágio IV – *Marketing* e Comercialização das Especialidades Farmacêuticas (VIEIRA; OHAYON, 2008).

Na visão de Vieira e Ohayon (2008) o Estágio I contempla os países desenvolvidos, onde há condições para realizar todas as etapas, desde a pesquisa básica, isto é, pesquisa química para isolamento e desenvolvimento de novas moléculas, até a comercialização das especialidades farmacêuticas. No Estágio II destacam-se aqueles países que têm moderada capacidade industrial de química fina, produzindo seus fármacos. Os países no Estágio III possuem uma razoável

qualificação para formular medicamentos e dominar as atividades de produção, mesmo quando importam praticamente a grande maioria das matérias-primas a serem utilizadas. O Estágio IV pode ser observado mesmo em países menos desenvolvidos, sem produção farmacêutica local, onde até os medicamentos finais são importados, restando às empresas apenas as atividades de *marketing* e comercialização, pois não exige nenhuma qualificação produtiva.

Segundo Frenkel (2002), as nações proficientes nos dois primeiros estágios são as que se encontram na vanguarda da investigação química e farmacológica e que obtiveram um amadurecimento tanto na investigação acadêmica, quanto no aparelho regulatório estatal. A incorporação de cada um desses estágios resulta na transposição de barreiras econômicas e institucionais, sendo primordial o apoio de políticas governamentais e empresariais, de médio e longo prazo.

Este setor pode ser descrito como um conjunto de oligopólios com multiprodutos diferenciados em segmentos de classes terapêuticas específicas. É baseado em ciência, cuja principal fonte de inovação e diferenciação dos produtos resulta de novos conhecimentos gerados a partir da infraestrutura de ciência e tecnologia e das atividades de P&D das empresas (VIEIRA; OHAYON, 2008; GADELHA, 2009).

No cenário atual, o mercado farmacêutico internacional é caracterizado pela concentração em grandes mercados com a participação de um número reduzido de empresas, ou seja, cerca de cem companhias de grande porte são responsáveis por aproximadamente 90% dos produtos farmacêuticos para consumo humano (HASENCLEVER, 2002).

As principais empresas farmacêuticas estão sediadas nos Estados Unidos, Europa (Alemanha, Suíça, França e Reino Unido, principalmente) e Japão, e exercem suas atividades na maioria dos países, desenvolvidos e em desenvolvimento, para a produção e/ou comercialização de especialidades farmacêuticas. Dessa forma, as principais empresas farmacêuticas são multinacionais e atuam na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento (GADELHA *et al.*, 2003).

As grandes empresas farmacêuticas multinacionais dominam todos os estágios tecnológicos. Todavia, o domínio dos dois primeiros estágios, por parte dessas empresas, proporciona a elas a vantagem para manter um diferencial fortemente competitivo no mercado global (FRENKEL, 2002).

Em contrapartida, as indústrias farmacêuticas de capital nacional são caracterizadas pela baixa capacidade de investimento em P&D, ou seja, fraca qualificação tecnológica para gerar inovações, em desproporção ao tamanho do mercado, embora o país possua uma infraestrutura científica razoavelmente consolidada (GADELHA *et al.* 2003). Isso ocorre em virtude do crescente movimento internacional das fusões e aquisições dos laboratórios estrangeiros que nas últimas décadas tem aumentado o poder dessas companhias no território nacional (PEREIRA, 2002). Através dessas fusões as empresas farmacêuticas buscam conquistar vantagem competitiva pela ampliação do seu portfólio de lançamento de novos produtos, pela maior eficiência nas áreas de *marketing* e comercialização e, conseqüentemente, pelo aumento de sua participação no mercado (ROSSI, 2001).

O Brasil, atualmente, ocupa o 6.º lugar em faturamento no *ranking* farmacêutico mundial, com um mercado avaliado em torno de R\$ 62 bilhões, estando apenas atrás dos Estados Unidos, Japão, alguns países da Europa e México. Sendo que, exceto Brasil e México, todos estes países possuem política de P&D de novos fármacos e detém a maioria das patentes no mundo (OPAS, 2013).

Embora o país apresente uma indústria de medicamentos bastante desenvolvida, o setor é, ainda, muito dependente da importação de insumo farmacêutico ativo (IFA). As atividades de P&D são consideradas marginais, visto que fundamentalmente encontram-se restritas ao setor acadêmico e público de pesquisa, não havendo exemplos significativos dessas ações no setor privado empresarial, locus natural das inovações (ÁVILA, 2003; ANTUNES, 2004).

Há fraca articulação na cadeia farmacêutica nacional e visão de curto prazo do empresariado local, bem como uma fraca articulação entre os agentes do Sistema de Inovação e carência de políticas públicas articuladas e mecanismos de financiamento à inovação (GADELHA *et al.*, 2003).

## 2.2 A produção pública nacional de medicamentos

Nos países em desenvolvimento, recentemente, os medicamentos e a assistência farmacêutica vêm ganhando espaço na agenda governamental e na sociedade. Os medicamentos são apontados como um importante indicador de qualidade dos serviços de saúde, tendo em vista que são cada vez mais seguros e eficazes, contribuindo para aumentar a expectativa e a qualidade de vida. Realmente, o abastecimento irregular de medicamentos na rede pública é considerado um dos elementos que interferem na efetividade de um programa de saúde, além de promover a desmotivação dos profissionais e o descontentamento da população (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Na visão de Oliveira e co-autores (2006), mesmo que o medicamento tenha se tornado imprescindível para a sociedade e o Estado, poucas empresas líderes de grande porte são responsáveis pela sua produção. Na verdade, as dez maiores indústrias farmacêuticas do mundo respondem, por cerca de 40% do mercado mundial. Outrossim, a concentração em grandes mercados com a participação de número reduzido de empresas é uma das principais características do mercado farmacêutico internacional de nossos dias.

Nesse cenário, a produção e o mercado de medicamentos no país adquirem características dignas de registro. No Brasil, com um faturamento anual em torno de 10,3 bilhões de dólares, que o coloca entre os dez maiores mercados consumidores de produtos farmacêuticos do mundo, ocorre o acompanhamento da tendência internacional, ou seja, a observação de características oligopólicas com o domínio de empresas transnacionais, geralmente de grande porte, com estrutura integrada com sua base mundial. No entanto, apesar da alta margem de lucro das empresas transnacionais, praticamente não há investimentos tecnológicos em P&D para a produção de medicamentos em território nacional. (HASENCLEVER, 2002).

No Brasil, a indústria farmacêutica possui uma característica peculiar, que é a existência de um parque público de laboratórios, de abrangência nacional, voltado para a produção de medicamentos essencialmente direcionados aos programas de saúde pública em assistência farmacêutica. Esse conjunto de laboratórios públicos é capaz de produzir, aproximadamente, 12 bilhões de unidades farmacêuticas/ano. Sendo assim, a produção desses laboratórios representa cerca de 3% da produção

nacional em valor e 10% em volume, equivalente a cerca de 10% do total de compras em medicamentos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003).

Independente de ser um problema comum aos países em desenvolvimento, isto é, a dependência externa em matéria de medicamentos, o Brasil possui um parque estatal de produção de medicamentos, constituindo, portanto, um importante patrimônio público formado por vinte e três laboratórios, os quais vêm contribuindo no abastecimento de medicamentos ao setor público, principalmente aqueles destinados a importantes doenças endêmicas que afligem a população e são negligenciadas comercialmente pelo setor privado. (BASTOS, 2006).

Outra característica marcante do processo brasileiro é o lugar que o Estado vem desempenhando no setor farmacêutico, estimulando o fortalecimento dos produtores oficiais, a fim de oferecer medicamentos a preços reduzidos e a minimizar os custos dos programas públicos de saúde. Ademais, a produção de medicamentos pela rede pública pode contribuir para mitigar problemas no fornecimento de determinados medicamentos, sobretudo daqueles de menor interesse para o setor privado (BASTOS, 2006).

Alguns problemas são identificados, apesar do potencial de produção dos LFOs. Destacam-se aqueles de ordem gerencial e administrativa. Os laboratórios carecem da falta de flexibilidade no processo de compras e sofrem com a rigidez e deficiência na contratação e qualificação de pessoal, segundo a Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB). Tais fatores teriam repercussão na capacidade de resposta desse setor às demandas do mercado e do setor público (BRASIL, 2003).

Essa falta de flexibilidade e agilidade gerenciais, especialmente no que se refere à aquisição de insumos, compromete muitas vezes, os prazos de entrega ou o engajamento dos laboratórios em compromissos de vulto com quantidades preestabelecidas. Dessa forma, a reestruturação e modernização institucional, gerencial, administrativa e técnica dos laboratórios, bem como a adoção de contratos de gestão e SGQ, de processos e produtos, nos moldes das empresas privadas é recomendável (SCHAURICH, 2009).

O fortalecimento da produção pública representa uma estratégia primordial para reduzir os preços e eliminar a grande distância entre demanda e oferta de medicamentos essenciais no Brasil e dessa maneira garantir à população usuária do SUS o acesso a esse insumo essencial para a saúde (GADELHA, 2009).



A produção pública de medicamentos, nos últimos anos, adquiriu uma maior visibilidade em virtude da atividade regulatória desenvolvida no estabelecimento de limites aos preços de medicamentos Antirretrovirais (ARV), praticados por grandes empresas farmacêuticas multinacionais (BRASIL, 2003).

### **2.3 Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO)**

Uma característica peculiar na produção nacional de medicamentos é a caracterização de um parque público de laboratórios (OLIVEIRA *et al.*, 2006), formado por vinte e três LFOs localizados em diferentes regiões do país, dos quais dezoito são representados ALFOB, conforme destacado na Tabela 1.

De acordo com Bastos (2006), a rede estatal de laboratórios oficiais é formada por laboratórios das esferas federal e estadual do governo, ligados ao Ministério da Saúde, às Forças Armadas, às Secretarias de Saúde Estaduais e Universidades Públicas. Tais instituições existem, em média, há mais de cinquenta anos e estão localizadas em estados das várias regiões do país, à exceção da região Norte, com predominância nas regiões Sudeste (39%) e Nordeste (33%), como demonstrado na Figura 1.

Em 2005, a organização dos LFOs em rede foi formalizada, por meio da Portaria do Ministério da Saúde n.º 843 de 2 de junho de 2005, que criou a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos (RBPPM). Essa é formada pelos LFOs do Brasil, mediante adesão institucional, baseada em protocolo harmonizado e pactuado no âmbito do seu comitê gestor, coordenado pelo Ministério da Saúde, com a seguinte composição: cinco representantes do Ministério da Saúde, dois da ANVISA, três da ALFOB, dois do CONASS (Conselho Nacional de Secretários de Saúde) e dois do CONASEMS (Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde) (BRASIL, 2005).

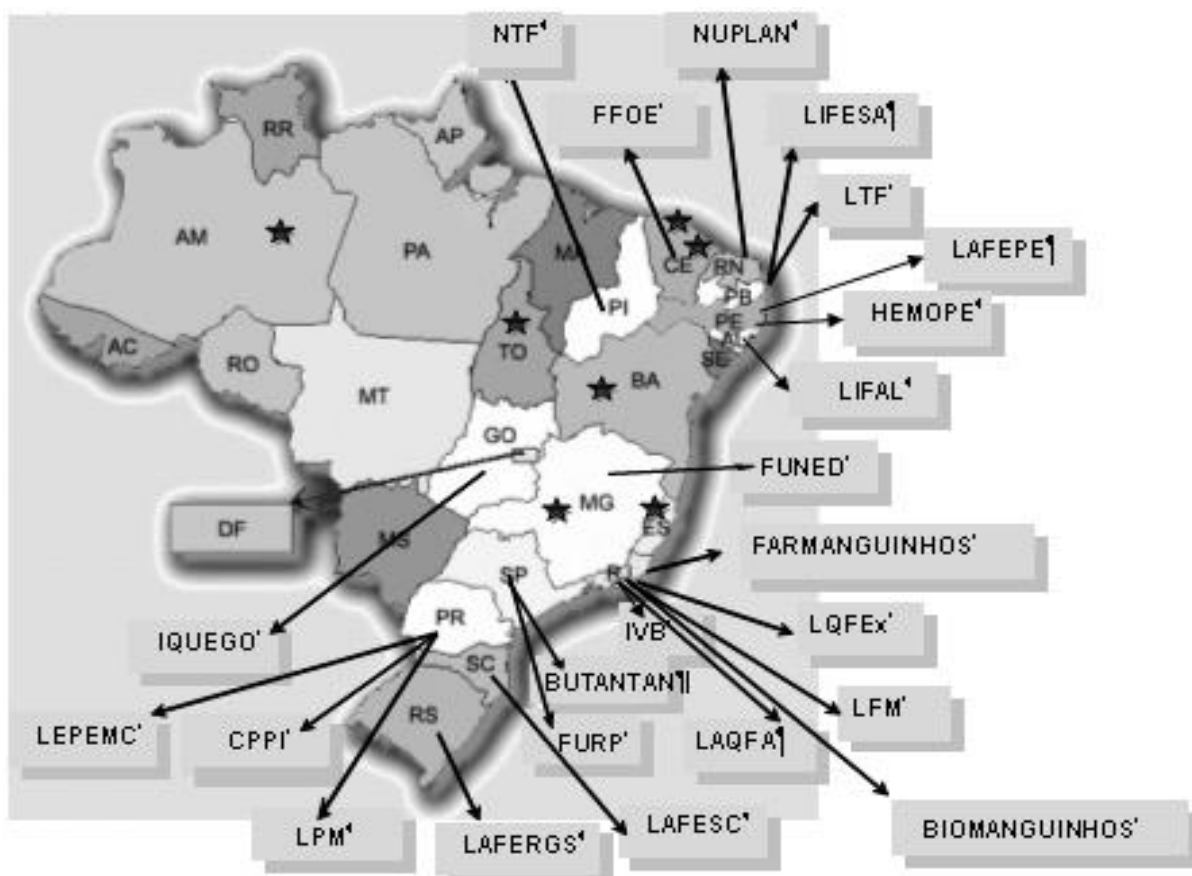
**Tabela 1:** Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFOs) de medicamentos representados pela Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB).

<b>Laboratório</b>	<b>UF</b>	<b>Ano de Fundação</b>	<b>Personalidade Jurídica</b>
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF), Universidade Federal da Paraíba	PB	---	Autarquia
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem (FFOE), Universidade Federal do Ceará	CE	---	Autarquia
Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (LQFE), Comando do Exército	RJ	1808	Administração direta
Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), Comando da Marinha	RJ	1906	Administração direta
Fundação Ezequiel Dias (FUNED), Secretaria de Estado de Saúde	MG	1907	Fundação pública de direito público
Instituto Vital Brazil S.A (IVB), Secretaria de Estado de Saúde	RJ	1918	Sociedade de economia mista
Instituto de Tecnologia de Fármacos (Farmanguinhos/FIOCRUZ)	RJ	1956	Unidade técnica
Indústria Química do Estado de Goiás (IQUEGO), Secretaria de Estado de Saúde	GO	1964	Sociedade de economia mista
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S.A (LAFEPE), Secretaria de Estado de Saúde	PE	1967	Sociedade de economia mista
Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos (LEPMC), Universidade Estadual de Maringá	PR	1967	Departamento
Laboratório Farmacêutico de Santa Catarina (LAFESC), Secretaria de Estado de Saúde	SC	1969	Diretoria
Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA), Comando da Aeronáutica	RJ	1971	Administração direta
Fundação para o Remédio Popular (FURP), Secretaria de Estado de Saúde	SP	1972	Fundação pública de direito público
Laboratório Farmacêutico do Rio Grande do Sul (LAFERGS), Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde	RS	1972	Departamento
Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas (LIFAL), Secretaria de Estado de Saúde	AL	1974	Sociedade de economia mista
Laboratório de Produção de Medicamentos (LPM), Universidade Federal de Londrina	PR	1989	Autarquia especial
Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAN), Universidade Federal do Rio Grande do Norte	RN	1991	Órgão suplementar da UFRN
Laboratório Industrial Farmacêutico do Estado da Paraíba (LIFESA), Secretaria de Estado de Saúde	PB	1997	Sociedade de economia mista

Fonte: Adaptado de OLIVEIRA *et al.*, 2006.

Segundo Carandang (2005), a produção pública de medicamentos é estratégica para a Política Nacional de Medicamentos, pois a produção dos LFOs contribui com 75% dos medicamentos dispensados pelo SUS, atendendo às necessidades de medicamentos essenciais, especialmente destinados à atenção básica de saúde.

Esse complexo fabril constitui um mecanismo fundamental e de suma relevância para a garantia da assistência farmacêutica governamental, onde a produção de medicamentos objetiva fornecer suporte às políticas nacionais de saúde de combate e controle de doenças, bem como promover o acesso à população, principalmente a de baixa renda, a medicamentos (BRASIL; GADELHA *et al.*, 2003).



**Figura 1:** Distribuição Territorial dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFOs).  
Fonte: Adaptado de ANTUNES e MAGALHÃES, 2008.

Cada laboratório tem uma vinculação institucional própria, bem como capacidade instalada variada, com características técnicas, administrativas e financeiras distintas. A produção anual de 12 bilhões de unidades farmacêuticas abrange 137 fármacos, em 218 formas de apresentações, em especial para: tuberculose, hanseníase, malária, hipertensão, diabetes e AIDS (BASTOS, 2006).

Os LFOs, além da produção de medicamentos que atendem os programas governamentais de saúde pública, ainda são responsáveis em fornecer suporte à regulação de preços, fomentar o desenvolvimento tecnológico e de recursos humanos e pesquisar novas especialidades farmacêuticas, principalmente, voltados às doenças negligenciadas (BUSS *et al.*, 2008).

Nesse contexto, Farmanguinhos, Unidade Técnico-Científica que integra a FIOCRUZ ocupa posição de destaque, sendo o maior e único laboratório público produtor de medicamentos ligado, diretamente, ao Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

## **2.4 O Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ**

O Governo Federal, em 1956, apreensivo com as endemias que acometiam o país propôs a criação do Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERU), vinculado ao Ministério da Saúde. O DNERU tinha como finalidade, organizar e executar os serviços de investigação sanitária, bem como combater as endemias (COSTA *et al.*, 2008).

Segundo Vieira (2005), a luta contra as endemias ficou sob a responsabilidade do serviço de medicamentos formado por estabelecimentos industriais que eram responsáveis pela preparação de inseticidas, raticidas e demais produtos de combate aos microrganismos e vetores causadores das principais endemias. Em 1960, o serviço de medicamentos foi transferido para o Campus de Manguinhos no Rio de Janeiro, ampliando suas instalações com a inauguração de sua própria sede em 1966.

A partir do Decreto n.º 66.624, de 22 de maio de 1970, que instituiu a criação da FIOCRUZ, o então chamado Laboratório Quimioterápico de Manguinhos integrou-se à Fundação, passando a ser denominado Instituto de Produção de Medicamentos (IPROMED). Em 1971, com o estabelecimento da Central de

Medicamentos (CEME), o IPROMED é inserido no Sistema Oficial de Produção e Distribuição de Medicamentos, passando posteriormente a chamar-se Instituto de Tecnologia em Fármacos de Manguinhos - Farmanguinhos, em 1976 (VIEIRA, 2005).

Ao longo da história de Farmanguinhos, alguns fatos se destacaram. No triênio 1998-2000, Farmanguinhos realizou a engenharia reversa de seis medicamentos integrantes do coquetel utilizado no tratamento da AIDS (Didanosina, Estavadina, Indinavir, Lamivudina, Nevirapina e Zidovudina), tornando-se apto para caracterizar seus insumos e produzi-los. Neste período, Farmanguinhos negociou licenças voluntárias de exploração de patentes em vigor e proporcionou o estabelecimento de um cenário satisfatório à aplicação da licença compulsória, em situações na qual a licença voluntária não fosse bem sucedida para os medicamentos elencados (REIS, 2002).

Farmanguinhos, por inúmeras ocasiões, às custas da mitigação dos gastos de vários medicamentos adquiridos no mercado, permitiu ao Ministério da Saúde uma significativa economia de divisas. O país, no transcorrer do ano de 2000, deixou de gastar US\$ 148 milhões apenas com a produção nacional de ARVs. Uma economia que coube a Farmanguinhos um índice de 78%, além de colaborar com o mesmo propósito junto a outros LFOs (COSTA *et al*, 2008).

A decretação da licença compulsória para o Efavirenz acarretou um impacto positivo para o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS (PN-DST/AIDS), propiciando uma economia estimada para o governo de US\$ 236,8 milhões, até 2012. Desde então, Farmanguinhos, vem fabricando este medicamento e contribui para a sustentabilidade do PN-DST/AIDS. Em 2009, a produção do primeiro lote de Efavirenz representou um marco na trajetória do Instituto de Tecnologia em Fármacos. Este ARV é fruto do primeiro licenciamento compulsório realizado no Brasil, autorizado em maio de 2007. A cada ano, aproximadamente 85.000 dos 185.000 pacientes assistidos pelo PN-DST/AIDS são beneficiados por meio de sua manufatura, proporcionando uma grande economia para o Estado (HOIRISCH, 2010).

O Instituto produz oito dos dezessete medicamentos que compõem o coquetel para tratamento da AIDS. Além disso, outras formulações estão em desenvolvimento, como o comprimido “três em um”, que é uma combinação de Lamivudina, Zidovudina e Nevirapina. Farmanguinhos também exerce destaque na

produção de outros medicamentos, distribuídos em 18 classes terapêuticas, que incluem antibióticos, antiinflamatórios, anifnecciosos, antiulcerantes, analgésicos, medicamentos para doenças endêmicas, como malária e tuberculose, antirretrovirais contra a AIDS, medicamentos para o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central e para os programas de diabetes e hipertensão, e atendem 12 programas do Ministério da Saúde, por exemplo, Saúde da Família e Farmácia Popular (GADELHA, 2010).

Segundo Gadelha (2010), um dos mais recentes exemplos da função estratégica de Farmanguinhos foi a produção de Fosfato de Oseltamivir, substância recomendada pelas Autoridades Sanitárias internacionais para o tratamento da gripe A (H1N1). Em julho de 2009, Farmanguinhos começou a entregar ao Ministério da Saúde, para distribuição no âmbito do SUS, 210.000 tratamentos de Fosfato de Oseltamivir, cada um composto por 10 cápsulas. Após a entrega, Farmanguinhos firmou convênio com os Laboratórios das Forças Armadas para a fabricação de mais dois milhões de tratamentos, garantindo estoques do medicamento no Brasil.

Também se destaca o lançamento, em 2008, da combinação em dose fixa do medicamento Artesunato e Mefloquina (ASMQ), utilizado no tratamento da malária. O ASMQ é a indicação de primeira linha contra a espécie do parasita infectante *P. falciparum* e capaz de curar a doença em até três dias. Por meio de uma parceria com a Organização de Pesquisa e Desenvolvimento sem fins lucrativos *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi) - Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas, o produto inovador foi desenvolvido e registrado no Brasil por Farmanguinhos. Em 2009, o Instituto iniciou o processo de transferência de tecnologia para a empresa indiana Cipla, que registrou o produto em seu país de origem. Esta medida teve como finalidade promover a divisão estratégica de regiões endêmicas a serem beneficiadas pela oferta do ASMQ, por intermédio dos laboratórios produtores (GADELHA, 2010).

Em 2012, por intermédio da Cipla, o ASMQ obteve a pré-qualificação junto à OMS, podendo assim, ser comercializado em todo o mundo. A pré-qualificação é resultado de uma importante parceria entre Farmanguinhos/FIOCRUZ e a DNDi, capaz de proporcionar grandes benefícios para os indivíduos que sofrem da doença. A pré-qualificação da OMS é o único programa de garantia de qualidade de medicamentos no mundo. Com a obtenção da certificação, a terapia medicamentosa supracitada pôde ser ofertada por organizações que recebem financiamento de

organismos internacionais, como o Fundo Global de luta contra a AIDS, Tuberculose e Malária e a *United Nations Children's Fund* (UNICEF), de forma a possibilitar o acesso eficaz e universal ao tratamento da doença. Recentemente, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) concedeu a Farmanguinhos o direito de fornecer o antimalárico ASMQ aos Estados-Membros, por meio do Fundo Estratégico da entidade. A decisão representa um importante passo para a Unidade, que ainda busca a pré-qualificação do produto junto à OMS (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2013).

O Instituto de Tecnologia em Fármacos da FIOCRUZ atua na área de pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção de fármacos e medicamentos essenciais de interesse da saúde pública, priorizando os programas estratégicos do Ministério da Saúde, para o atendimento das parcelas mais carentes da população do país, em consonância com os desígnios do SUS e tem como meta ser um centro de referência nesse segmento (PINHEIRO *et al.*, 2006).

Atualmente, Farmanguinhos é muito mais que um LFO engajado na pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos essenciais. Além de parcerias com os setores público e privado, possui diversos acordos de transferência de tecnologia com países da Europa, África e Ásia (ESTEVES, 2009).

O Instituto tem participação ativa no continente africano, especialmente em Moçambique. Farmanguinhos exerceu papel fundamental na instalação e início das operações, em 2012, da Sociedade Moçambicana de Medicamentos (SMM) - fábrica de antirretrovirais e outros medicamentos de Moçambique. Destes medicamentos, quatro serão ARVs. O Brasil, por intermédio de um acordo de cooperação, vai permitir que Moçambique produza, sem pagar *royalties*, quatro medicamentos do coquetel anti-AIDS brasileiro, além de contribuir diretamente com a capacitação de técnicos moçambicanos, por meio da colaboração de profissionais pertencentes ao efetivo de Farmanguinhos (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2013).

Novas pesquisas de assistência farmacêutica e produtos deverão ser incorporados na produção desta Unidade fabril. Entre os desafios para o futuro, está o ingresso no mercado de fitoterápicos. A Unidade já trabalha em busca de princípios ativos e extratos de plantas a serem usadas na produção de medicamentos naturais (BUSS *et al.*, 2008).

O Instituto de Tecnologia em Fármacos, atualmente, possui capacidade instalada de 6,5 bilhões de unidades farmacêuticas, a fim de atender aos programas

estratégicos do Governo Federal, que são distribuídas à população pelo SUS, além de atender demandas emergenciais no Brasil e no exterior (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2014).

Farmanguinhos possui papel estratégico na luta pela redução de custos, o que colabora para que a população, por intermédio do SUS, tenha acesso aos programas de saúde pública, tornando-o referência na regulação de preços no mercado de medicamentos essenciais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

De acordo com Esteves (2009), Farmanguinhos possui quatro diferentes *campi* no Rio de Janeiro:

(1) Manguinhos: Onde são exercidas as atividades de pesquisa e desenvolvimento, e estão localizadas as instalações do Laboratório de Planta Piloto, do Laboratório de Síntese Orgânica, do Laboratório de Química de Produtos Naturais, do Laboratório de Bioprodutos, do Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica (LDVA) e do Centro de Equivalência Farmacêutica (CEF).

(2) Mata Atlântica: Onde é desenvolvido o projeto vinculado à Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos, cuja finalidade é a manufatura de insumo vegetal certificado para o mercado farmacêutico de drogas vegetais.

(3) Hélio Fraga: Onde está localizado o Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde e o futuro Centro de Desenvolvimento de Fitomedicamentos e Produtos Naturais (CDFPN).

(4) Jacarepaguá: Onde se encontra o Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM). O imóvel, adquirido em 2004 da GlaxoSmithKline do Brasil, de 105,75 mil m<sup>2</sup>, foi incorporado à Farmanguinhos em agosto daquele ano, mediante a publicação da Portaria n.º 268/2004 da Presidência da FIOCRUZ. Desde então, as atividades de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos estão sendo deslocadas progressivamente de Manguinhos para o CTM. Entretanto, somente no primeiro semestre de 2007, a transferência das atividades produtivas foi concluída.

O Instituto de Tecnologia em Fármacos vem orientando seu processo de planejamento estratégico, em cumprimento às suas atribuições legais, estabelecidas por meio do Decreto n.º 4.725/2003 e aos princípios e diretrizes da FIOCRUZ, conforme segue:

(1) enaltecer os recursos minerais abundantes e a imensa biodiversidade do país como fonte ou substrato da manufatura de fármacos, que podem resultar em diferenciais competitivos;



(2) ampliar e complementar os recursos para inovação tecnológica, direcionada por atividades de prospecção sanitária, econômica e tecnológica;

(3) fomentar a capacidade de desenvolver e ofertar à população brasileira inovações tecnológicas em saúde endógenas; e

(4) priorizar projetos para o desenvolvimento de novas entidades moleculares para o combate às doenças negligenciadas, com destaque, para malária, tuberculose, doença de Chagas, AIDS, para as drogas de alto valor agregado e para moléculas de cunho estratégico.

## **2.5 As Boas Práticas de Fabricação (BPF)**

As BPF são parte da garantia de qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista e conforme exigido para autorização de comercialização. As BPF são destinadas principalmente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, que podem amplamente ser categorizados em dois grupos: contaminação cruzada e rotulagem/embalagem adulterada (WHO, 2011).

As BPF representam uma importante parte de um sistema para garantir que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade. Este sistema é projetado para minimizar os riscos envolvidos em qualquer produção farmacêutica, que não pode ser eliminada através de testes no produto final. As BPF contemplam todos os aspectos da produção, desde matérias-primas, instalações, equipamento e higiene pessoal dos funcionários. Os procedimentos escritos de forma detalhada são essenciais para cada processo que pode afetar a qualidade do produto acabado. Deve haver sistemas para fornecer provas documentais de que os procedimentos corretos sejam seguidos de forma consistente em cada etapa do processo de fabricação, cada vez que um produto é manufaturado (WHO, 2011).

Segundo Moretto (2004), as BPF, tradução do termo original *Good Manufacturing Practices* (GMP), surgiram em meados da década de 60, como uma recomendação do *Food and Drug Administration* (FDA), Órgão Regulamentador dos Estados Unidos, não tendo na época caráter legal e sim orientativo.

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde, as BPF representam um conjunto de normas mínimas para a fabricação de medicamentos, que têm por objetivo enunciar os padrões vigentes que devem ser observados pela indústria, para a fabricação de medicamentos, os quais devem satisfazer critérios de qualidade estabelecidos (OPAS, 2013).

Conforme apresentado na Tabela 02, a origem das BPF se deu a partir de incidentes ocorridos principalmente nos Estados Unidos e Europa, que culminaram na morte de centenas de pessoas (CANTO, 1999).

**Tabela 2:** Principais eventos que estimularam à adoção de BPF

Ano	Ocorrência
1937 -	Sulfanilamida – 107 mortos
1962 -	Talidomida – deformação de fetos
1963 a 1966 -	Produtos parenterais de grande porte – choque anafilático e mortes
1964 -	Contaminações de produtos de higiene / toucador / cosméticos – 20% das amostras possuíam contaminações microbiológica e a presença de agente patogênico do tipo pseudomonas
1970 a 1976	- Produtos farmacêuticos – problemas diversos
1973 -	225 Devoluções de produtos parenterais com problemas de contaminação
1982 -	Tylenol – adulterações no ponto de venda

Fonte: Canto (1999).

A partir de tais eventos, a OMS desenvolveu o primeiro documento oficial sobre BPF, tendo este sido aprovado em 1968, e se difundido a todos os países membros da Organização (IMMEL, 2001; FIOCCHI; MIGUEL, 2003).

A OMS, em 1969, oficialmente divulgou as BPF, por meio da primeira versão do Guia *World Health Organization (WHO) - “Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce”*, no qual o texto de BPF também fazia parte em caráter orientativo e não regulatório (WHO, 2011).

De acordo com Moretto (2004), os certificados de BPF começaram a ser exigidos para fins de registro e alterações pós-registro de medicamentos pelo FDA, a partir de 1973.

Nos Estados Unidos, a partir do final da década de 70, as BPF passaram a ter aparato legal exigindo das empresas a verificação das normas, a fim de evitar punições por parte dos órgãos de fiscalização. Desde então a norma tem sido aperfeiçoada e atualizada, sendo a partir de 1987, acrescentada a letra “C” de

*Current*, com a finalidade de diferenciar a norma em vigor das antigas, passando a assumir a sigla *CGMP - Current Good Manufacturing Practices* ou Boas Práticas de Fabricação Atualizadas (IMMEL, 2001; FIOCCHI; MIGUEL, 2003; FILHO; BARROCO, 2004).

Na visão de Alves (2003), o cumprimento das BPF na fabricação de produtos farmacêuticos, alimentícios, cosméticos, químicos, biológicos, veterinários e insumos para essas áreas assegura a tais produtos características como segurança, identificação, concentração, pureza e qualidade. Além disso, garante a utilização de um SGQ, que estabelece normas de padronização e definição de procedimentos e métodos, regulamentando todas as atividades de fabricação de produtos e/ou serviços. Dessa forma, as organizações que adotam as BPF adquirem um diferencial competitivo, pois além de minimizar problemas, poderão obter maior lucro e uma imagem de respeito no mercado. Entretanto, os maiores benefícios são observados no âmbito da saúde pública.

Conforme Filho e Barroco (2004), as BPF podem ser definidas como o conjunto de normas compulsórias que padronizam e determinam procedimentos e conceitos de qualidade satisfatória para produtos, processos e serviços, com o objetivo de atender os padrões mínimos instituídos pelos Órgãos Reguladores governamentais nacionais e internacionais, cujo dever é zelar pelo bem estar da comunidade.

A implementação de um SGQ, dentro deste contexto, desenvolverá mecanismos de políticas, procedimentos, treinamentos e autoinspeções para práticas de boa conduta e operação chamadas BPF (BARROS, 2005).

Embora as BPF dos Estados Unidos e européias exerçam grande influência internacional, em decorrência da importância destes dois mercados farmacêuticos, muitos outros países fixam seus próprios textos de BPF. Cada texto possui efeito compulsório legal no país ou grupo de países que o adotou. Inúmeras organizações internacionais publicam textos de BPF ou em relação às BPF: OMS (Organização Mundial da Saúde), PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), GHTF (*Global Harmonization Task Force*) e ICH (*International Conference on Harmonization*), (BOTET, 2006).

Segundo Botet (2006), exceto os textos que são expressamente desenvolvidos por um Estado, os demais não possuem nenhum caráter impositivo e devem ser considerados como recomendações. Entretanto, as recomendações por eles

fornecidas são tão profícuas que, reiteradamente, elas são adotadas na prática corrente.

## **2.6 A regulamentação sanitária para as Boas Práticas de Fabricação (BPF) no Brasil**

Nos anos oitenta, de acordo com Eduardo e Miranda (1998), moldou-se o atual conceito de vigilância sanitária, onde o Estado deve salvaguardar os direitos do consumidor e promover as boas condições de saúde da população. Em 1999, por meio da Lei nº 9782, define-se o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e é criada a ANVISA.

A ANVISA é uma autarquia especial com independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira. Sua finalidade institucional é promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária. A Agência está vinculada ao Ministério da Saúde e é regulada por um contrato de gestão entre essas partes. É através desse contrato que se avalia a atuação e o desempenho da Agência (BRASIL, 1999).

Com a criação da ANVISA, as ações de fiscalização acompanhadas da implantação e cumprimento das BPF tornaram-se mais expressivas. Conforme a legislação vigente (BRASIL, 1999; 2010), entre as atividades da ANVISA, destaca-se a concessão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). Em resumo, cabe à ANVISA a implementação e a execução do SNVS, devendo, dentre outras atividades:

- Autorizar e cancelar o funcionamento de empresas de fabricação, distribuição, importação e comercialização dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, entre eles, medicamentos, alimentos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes, etc. É, ainda, incumbência da ANVISA regulamentar, controlar e fiscalizar esses produtos;
- Conceder e cancelar o CBPF;
- Interditar, como medida de vigilância sanitária, os locais de fabricação, controle, importação, armazenamento, distribuição e venda de produtos e de prestação de serviços relativos à saúde, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente à saúde;

- Proibir a fabricação, a importação, o armazenamento, a distribuição e a comercialização de produtos e insumos, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente à saúde.

Nesse contexto, a indústria farmacêutica é regulamentada por legislação própria, caracterizando-se por um segmento muito peculiar, em decorrência de seus produtos e/ou serviços, cuja segurança de uso afeta diretamente os consumidores, em face da influência direta na saúde e na qualidade de vida de toda população (BRASIL, 2004).

Dessa forma, a ANVISA é responsável pela regulamentação da fabricação de medicamentos no Brasil e, no uso de suas atribuições, publica as resoluções que devem ser seguidas pelas empresas farmacêuticas que pretendem operar no país, inclusive, obrigando-as a cumprirem as normas de BPF (BRASIL, 2004).

Em virtude da importância da indústria farmacêutica na economia e na política de saúde do país, houve necessidade do Ministério da Saúde instituir e implementar a fiscalização e a inspeção nas indústrias farmacêuticas. Assim, a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde, determinou a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes para BPF para a indústria farmacêutica, através da Portaria SVS/MS n.º 16, de 6 de março de 1995 (BRASIL, 1995).

A partir da criação da ANVISA, surgiu a necessidade de revisar e atualizar as legislações de inspeção vigentes, em consonância com as BPF. A inspeção nas linhas de produção de medicamentos é um instrumento para comprovar seu funcionamento em conformidade com padrões que garantam a qualidade dos produtos (BRASIL, 2004). Neste cenário, as regulamentações começaram a ser revistas e algumas deixaram de vigorar, como exemplo a Portaria n.º 16, de 06 de março de 1995, criada pelo Ministério da Saúde, que foi revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 134, de 13 de julho de 2001 (BRASIL, 2001), que também foi revogada pela RDC n.º 210, de 04 de agosto de 2003 (BRASIL, 2003), e por sua vez foi revogada pela RDC n.º 17, de 16 de abril de 2010, da ANVISA (BRASIL, 2010).

O Órgão Regulador Sanitário Nacional deve garantir que os produtos para a saúde disponíveis no país, sejam seguros, de qualidade e eficácia comprovadas. Com o propósito de assegurar melhor a observância a estas diretrizes, os produtos

só podem ser comercializados pela indústria farmacêutica após a obtenção do CBPF, emitido pela ANVISA (FIOCCHI; MIGUEL, 2003).

Sendo assim, as indústrias farmacêuticas estão tendo que desenvolver e implementar um SGQ eficiente de maneira a se adequar ao preconizado pela RDC n.º 17/2010 e, dessa forma, obter o CBPF, por intermédio de inspeção da ANVISA, para poderem registrar e comercializar seus produtos (BRASIL, 2010). Para isso, tal Sistema deve garantir que todos os requisitos das BPF sejam cumpridos, com relação ao desenvolvimento, produção, controle de qualidade, gerenciamento das etapas do processo produtivo, com definições de responsabilidades, calibração de equipamentos e validação de processos, treinamento e qualificação de pessoal, além de promover uma logística que garanta que os insumos e os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e manuseados de forma que a qualidade seja mantida ao longo de todo o seu prazo de validade. Outrossim, é fundamental a realização de autoinspeções frequentes, que avaliem a efetividade e o cumprimento do SGQ (MORETTO, 2002; FIOCCHI & MIGUEL, 2003).

## **2.7 As recomendações para as Boas Práticas de Fabricação (BPF) da Organização Mundial de Saúde (OMS)**

A qualidade dos produtos farmacêuticos tem sido uma preocupação da OMS desde a sua criação. A definição de padrões globais é sugerida no artigo 2.º da Constituição da OMS, que cita como uma das funções da Organização "desenvolver, estabelecer e promover padrões internacionais, no que diz respeito à produtos alimentícios, biológicos, farmacêuticos e similares" (WHO, 2007).

Todo governo aloca uma parcela de seu orçamento geral em assistência farmacêutica, a qual pode ser considerada representativa em alguns países em desenvolvimento (WHO, 2007).

Sem a garantia de que estes medicamentos são suficientes para as necessidades prioritárias de saúde e que cumpram padrões aceitáveis de qualidade, segurança e eficácia, todo o serviço de saúde é evidentemente comprometido. Nos países em desenvolvimento, considerável esforço técnico e administrativo é direcionado para garantir que os pacientes recebam medicamentos eficazes de boa qualidade. É fundamental para a saúde de todos, que um confiável sistema de

controle de medicamentos seja colocado ao alcance de todos os países (WHO, 2007).

O fornecimento de medicamentos essenciais de boa qualidade foi identificado como um dos pré-requisitos para a prestação de cuidados à saúde pela OMS, assim como o funcionamento eficaz da regulação nacional de medicamentos e sistemas de controle foi identificado como o único meio de garantir a segurança e qualidade dos medicamentos. Entretanto, a OMS continua a expressar grande preocupação com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, em especial com relação aos produtos farmacêuticos ou IFA importados, ou produzidos em países em desenvolvimento. Nos últimos anos, produtos falsificados se disseminaram em certos mercados em proporções alarmantes. Desde a fundação da OMS, a Assembléia Mundial da Saúde (AMS) tem adotado muitas resoluções solicitando à Organização o desenvolvimento de normas internacionais, recomendações e instrumentos para garantir a qualidade dos medicamentos, produzidos e comercializados nacionalmente ou internacionalmente (WHO, 2007).

Em resposta a estas resoluções, a Comissão de Peritos da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas, que foi originalmente criada para preparar a Farmacopéia Internacional, fez inúmeras recomendações relevantes para a garantia da qualidade de produtos farmacêuticos (WHO, 2007).

As BPF são parte fundamental de uma proposta de garantia da qualidade global. Elas também representam as normas técnicas em que se baseia o Sistema de Certificação da OMS sobre a qualidade de produtos farmacêuticos envolvidos no comércio internacional (WHO, 2011).

O primeiro esboço de texto da OMS sobre BPF foi preparado em 1967 por um grupo de consultores, a pedido da XX Assembléia Mundial da Saúde (Resolução AMS 20.34). O esboço foi apresentado posteriormente na XXI Assembléia Mundial da Saúde, sob o título "Projeto de requisitos de BPF, na produção e controle de qualidade de medicamentos e especialidades farmacêuticas" e foi aceito (WHO, 2011).

O texto revisado foi discutido pelo Comitê de Especialistas da OMS, sobre Especificações para Preparações Farmacêuticas, em 1968, e publicado como um anexo ao seu vigésimo segundo relatório. O texto foi reproduzido, com algumas revisões em 1971, como suplemento para a segunda edição da Farmacopéia Internacional (WHO, 2011).

Em 1969, quando a AMS recomendou a elaboração da primeira versão do Esquema de Certificação da OMS, sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos, o texto BPF foi aceito como parte integrante do Esquema (Resolução AMS 22.50) através da Vigésima Segunda AMS. Em 1975, foram adotadas as versões revisadas tanto do Sistema de Certificação quanto o texto BPF (Resolução AMS 28.65) (WHO, 2011).

Na década de 1980 e início dos anos 90, várias Autoridades Reguladoras Regionais e Nacionais de medicamentos emitiram ou revisaram diretrizes que refletiam a elaboração em curso do conceito de BPF. Além disso, o Sistema de Certificação da OMS sobre a qualidade de produtos farmacêuticos inseridos no comércio internacional foi ampliado em 1988. Juntos, estes desenvolvimentos exigiram uma atualização das orientações existentes sobre BPF publicadas pela OMS (WHO, 2007).

Diretrizes de BPF revisadas e atualizadas foram preparadas durante 1989-1990, sendo aprovadas pela Comissão de Peritos da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas no final de 1990 e, posteriormente, publicadas pela OMS. Naquela época, a primeira parte destas orientações revisadas e atualizadas estabeleciam a filosofia e elementos essenciais de BPF. A segunda parte contemplou as BPF de produção e controle de qualidade. Estas duas partes juntas representavam o “cerne” das orientações BPF publicadas pela OMS (WHO, 2007).

Suas disposições foram e ainda são totalmente consonantes com as de outros textos reconhecidos internacionalmente em BPF. Diretrizes de BPF publicadas pela OMS devem ser consideradas como de natureza consultiva e podem precisar ser adaptadas para atender as condições específicas de cada país. No entanto, se as diferenças em relação às práticas recomendadas são introduzidas, a equivalência de tais abordagens alternativas deve ser validada (WHO, 2007).

Em 1996, foram publicadas pela OMS as diretrizes de BPF para a validação dos processos de fabricação. Estas diretrizes foram elaboradas para explicar e promover o conceito de validação incorporado nos textos do cerne das BPF, e para auxiliar na definição de prioridades e selecionar abordagens quando um programa de validação está sendo desenvolvido. Em 1997, o Comitê de Peritos da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas aprovou um texto explicativo sobre o papel e as funções da “pessoa autorizada” nos estabelecimentos de fabricação na



indústria de medicamentos. As diretrizes de BPF centrais definem a pessoa autorizada como a pessoa responsável pela liberação de lotes de produtos acabados para comercialização. O texto explicativo é destinado a ajudar os fabricantes que desejam fortalecer os seus procedimentos de garantia de qualidade. Estes conceitos foram integrados em seu texto revisado em 2003. A orientação sobre validação foi extensivamente revisada e atualizada. O novo texto foi adotado em 2005 e agora está inserido em versão atualizada (WHO, 2007).

Diretrizes de BPF publicadas pela OMS no período 1992-2006 constituem a primeira parte de uma série contínua de aplicações dos princípios de BPF para diversas áreas especializadas. A série dos "principais" textos de BPF na fabricação de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos foi aprovada pelo Comitê de Peritos da OMS em Especificações para Preparações Farmacêuticas em 1992, 1997 e depois disso (WHO, 2007).

Em 1992, os requisitos de esboço revisados para BPF foram apresentados, destacando-se "Gerenciamento da qualidade na indústria farmacêutica: filosofia e elementos essenciais", onde são descritos os conceitos gerais de garantia de qualidade, bem como os principais componentes ou subsistemas das BPF, que são responsabilidades conjuntas da alta administração e da gestão de produção e controle de qualidade. Estes incluem higiene, validação, autoinspeção, pessoal, instalações, equipamentos, materiais e documentação, entre outros. "Boas Práticas na Produção" e "Boas Práticas no Controle de Qualidade", fornecem orientações sobre ações a serem tomadas separadamente pela produção e pelo pessoal de controle de qualidade para a aplicação dos princípios gerais de garantia de qualidade (WHO, 2011).

Estas duas partes foram posteriormente completadas por outras diretrizes que são partes integrantes destas BPF de produtos farmacêuticos. Desenvolvimentos consideráveis em BPF tiveram lugar nos anos seguintes e, em documentos nacionais e internacionais importantes, incluindo novas revisões (WHO, 2011).

Segundo a OMS (WHO, 2011), produtos farmacêuticos licenciados devem ser fabricados apenas por fabricantes titulares de autorização de fabricação, cujas atividades são regularmente inspecionadas pelas Autoridades Nacionais competentes. As orientações de BPF da OMS devem ser usadas como um padrão para justificar o *status* BPF, que constitui um dos elementos do Sistema de Certificação da OMS sobre a qualidade de produtos farmacêuticos inseridos no

comércio internacional, através da avaliação dos pedidos de autorizações de fabricação e como base para a inspeção de instalações de produção. Elas também podem ser usadas como material de treinamento para equipes de inspeção da fabricação de medicamentos do governo, bem como para promover a produção, controle de qualidade e garantia da qualidade na indústria.

As orientações da OMS como um todo não cobrem aspectos de segurança para o pessoal envolvido na fabricação ou de proteção ambiental. Estes são normalmente regidos por legislação nacional específica. Um novo conceito de análise de risco relacionado com os riscos na produção e na segurança pessoal também é recém recomendado. O fabricante deve garantir a segurança dos trabalhadores e tomar as medidas necessárias para evitar a poluição do ambiente externo (WHO, 2011).

Os Estados-Membros dependem da OMS para a experiência e orientação na segurança e garantia de qualidade de medicamentos, através do desenvolvimento e promoção de regulamentações, normas, diretrizes e nomenclaturas internacionais. A necessidade de garantir medicamentos de qualidade para o tratamento do *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome* (HIV/AIDS), tuberculose e malária nos países em desenvolvimento tem suscitado novos desafios dentro do setor farmacêutico, enquanto a capacidade das Autoridades Reguladoras Nacionais para interpretar e aplicar normas, padrões e diretrizes da OMS varia de país para país. A OMS fornece conhecimentos especializados e assistência técnica através de atividades como o desenvolvimento de diretrizes, oficinas e cursos de formação, coordenação e promoção de medidas anti-falsificação, farmacovigilância para a segurança global de medicamentos, troca de informações regulamentares, pré-qualificação de medicamentos para doenças prioritárias, entre outros (WHO, 2011).

O desenvolvimento de normas, padrões e diretrizes para promover a garantia de qualidade, regulamentação de medicamentos e segurança dos medicamentos são parte integrante da Constituição da OMS e uma responsabilidade única (WHO, 2013).

Com a crescente globalização da indústria e do comércio, a fusão das empresas farmacêuticas e a internacionalização da produção farmacêutica, as normas farmacêuticas internacionais ganham importância, uma vez que servem como ferramentas globais com o objetivo de garantir a qualidade, segurança e

eficácia dos medicamentos. Um dos papéis da OMS é continuar a desenvolver tais normas e padrões internacionais, a fim de ajudar os países a implementá-las (WHO, 2011).

Sendo assim, os níveis de garantia de qualidade diferem entre os países. Nem todos os países têm a mesma capacidade e os recursos para a implementação de diretrizes sobre regulação das BPF de medicamentos. Especialistas em regulação da conformidade de medicamentos recomendam uma abordagem passo a passo para alcançar o mais alto nível de regulamentação da garantia de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos em cada país. É papel da OMS a identificação de áreas que mais necessitam de desenvolvimento e orientações para as etapas que compõem todo o processo produtivo de medicamentos (WHO, 2011).

Ao mesmo tempo, a OMS deve garantir que suas próprias publicações normativas, como suas orientações sobre BPF, sejam mantidas e atualizadas. As diretrizes de BPF têm como objetivo proporcionar normas globalmente aceitas e aplicáveis, para garantir que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com altos padrões de qualidade (WHO, 2013).

Atualizações consideráveis da OMS em BPF têm ocorrido ao longo dos anos, sugerindo importantes recomendações internacionais, que são, cada vez mais difundidas (WHO, 2013).

As BPF, publicadas pela OMS e as *CGMP*, publicadas pelo FDA, Órgão Regulamentador dos Estados Unidos, são aceitas em todo o mundo, inclusive para a liberação de produtos comercializados através de alianças entre os países, constituindo fonte relevante de informação para os países que não possuem normas oficiais (BENEDETTI, 2008).

Segundo Benedetti (2008), dentre as responsabilidades da OMS, destacam-se: exercer um papel de liderança nas questões globais da saúde, prestar suporte técnico aos países, estabelecer a agenda de saúde e definir normas que garantam a qualidade dos produtos a serem distribuídos. A OMS é responsável por dirigir e coordenar as ações de saúde voltadas para as Agências das Nações Unidas.

A exportação de medicamentos por intermédio das Agências das Nações Unidas, só é possível após a obtenção de aprovação da Autoridade Reguladora do país, a ANVISA, no caso do Brasil, sendo apenas um pré-requisito para que os fabricantes nacionais possam qualificar seus produtos para fornecer à OMS ou

organismos especializados associados, como a OPAS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância ou UNICEF (LABOISSIÈRE, 2008).

A OMS, após aprovação da ANVISA, avalia exaustivamente por intermédio de análises documentais e inspeções, todas as fases de produção de medicamentos, desde a linha de produção até a distribuição do medicamento, com ênfase em padrões unificados de aceitável qualidade, segurança e eficácia. Tal análise é imprescindível para a obtenção da pré-qualificação de medicamentos, que habilita o produtor à fornecer medicamentos para os países membros da Organização das Nações Unidas – ONU (WHO, 2011).

O desafio de poder distribuir os medicamentos em nível mundial com a garantia de qualidade, segurança e eficácia adequados ao seu propósito, aliado ao conceito de medicamentos essenciais da OMS, deve superar todas as condições de mercado impostas, a partir das necessidades de comercialização (WHO, 2011).

## **2.8. O Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos Essenciais da OMS**

O Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos das Nações Unidas gerido pela OMS, criado em 2001, é um serviço prestado para avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, a fim de otimizar o uso dos recursos em prol da saúde e melhorar os resultados em regiões desprovidas de assistência farmacêutica básica, ou seja, de medicamentos essenciais e acometidas por doenças negligenciadas. É o único programa de garantia de qualidade de medicamentos global (WHO, 2013).

Esta atividade da OMS, em estreita colaboração com as Agências Reguladoras Nacionais e organizações parceiras, tem como objetivo priorizar o acesso à medicamentos essenciais, ou seja, considerados pela OMS como vitais para a prevenção e tratamento do HIV/AIDS, tuberculose, malária e outras doenças negligenciadas, ou para saúde reprodutiva, que atendam as suas recomendações e padrões de qualidade exigidos. Desta forma, a OMS se compromete a avaliar a qualidade global dos produtos farmacêuticos. Isto é feito através de um procedimento normalizado que é baseado em guias de BPF da OMS. Os padrões de

qualidade requeridos por estes documentos é obviamente crucial para a eficácia e segurança dos produtos farmacêuticos (WHO, 2013).

O processo de pré-qualificação consiste em uma avaliação cientificamente rigorosa e transparente, o que inclui avaliação das informações de processos (dossiês) apresentadas pelos fabricantes de produtos farmacêuticos, e por intermédio de inspeções nas instalações dos respectivos locais de produção, com a devida fiscalização da produção e avaliação de desempenho. Esta informação, em conjunto com outros critérios de adjudicação, é usada pela ONU e outras agências de aquisições para tomar decisões de compra em relação a medicamentos, vacinas, kits diagnósticos e/ou IFAs (WHO, 2011).

Originalmente, em 2001, o foco era sobre os medicamentos para o tratamento de HIV/AIDS, tuberculose e malária. Em 2006, este foi ampliado para cobrir medicamentos e produtos para a saúde reprodutiva e novamente em 2008, para cobrir a pré-qualificação de zinco, para o gerenciamento de diarreia aguda em crianças. No final de 2012, a lista de produtos farmacêuticos pré-qualificados, continha 316 medicamentos para doenças prioritárias. Esta lista é utilizada cada vez mais por organismos de aquisições internacionais para orientar suas decisões de compra por atacado de medicamentos, que cumpram os mais exigentes padrões unificados de qualidade, segurança e qualidade recomendados e sejam fabricados em conformidade com as BPF da OMS (WHO, 2013).

Todos os anos, bilhões de dólares são investidos pelas agências internacionais, como a UNICEF, o Programa das Nações Unidas no Combate à HIV/AIDS ou *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS) e o Fundo das Nações Unidas para Atividades Populacionais ou *United Nations Population Fund*, (UNFPA) na aquisição e distribuição de medicamentos contemplados na lista de pré-qualificados pela OMS, para países com recursos e acesso limitados a estes medicamentos (WHO, 2013).

Qualquer fabricante de medicamentos pode manifestar interesse em ter seus produtos e unidades de produção avaliados pelo programa de pré-qualificação de medicamentos da OMS, desde que os seus medicamentos estejam no convite à manifestação de interesse. Cada fabricante deve apresentar um dossiê com vasta informação sobre o produto submetido, de forma a permitir que as equipes de avaliação analisem a sua qualidade, segurança e eficácia. A documentação deve ser acompanhada por uma carta de apresentação, uma amostra do produto, bem como

o Arquivo Mestre do Local ou *Site Master File* – SMF de fabricação do medicamento. O dossiê do produto deve ser submetido à OMS, em conformidade com os requisitos de pré-qualificação, antes da inspeção do local de fabricação (WHO, 2011).

O fabricante deve também permitir o acesso aos seus locais de fabricação a uma equipe de inspeção, que avalia o cumprimento das recomendações das BPF da OMS, por parte dos seus processos produtivos. Um SMF apresentado pelo requerente será avaliado antes da inspeção ser realizada. O SMF deve ser apresentado em um *Compact Disc* (CD) ou *Digital Versatile Disc* (DVD), junto ao dossiê do produto que é submetido à avaliação (WHO, 2011).

Um SMF é um documento elaborado pelo fabricante, contendo informações específicas e atualizadas de BPF sobre a produção e/ou controle das operações de fabricação de medicamentos realizadas no local designado e quaisquer operações estreitamente integradas em instalações adjacentes e próximas. Os dados e as informações apresentados nos dossiês e SMF serão verificados durante as inspeções (WHO, 2011).

A pré-qualificação de produtos está relacionada aos devidos locais de fabricação. Os produtos não podem ser pré-qualificados, sem o local de produção ter sido considerado aceitável. As inspeções realizadas pelos Órgãos Reguladores Nacionais são reconhecidas e seu trabalho é somado ao exercido pela OMS. Os padrões contra os quais as equipes de inspeção avaliam tanto as especificações de qualidade de medicamentos e os locais de fabricação são baseados nos princípios e práticas acordados pelos principais Órgãos Reguladores do mundo e adotados pelo Comitê de Peritos da OMS, em Especificações para Preparações Farmacêuticas. Em outras palavras, o fabricante fornece um conjunto abrangente de dados sobre a qualidade, segurança e eficácia de seu produto, incluindo detalhes sobre a pureza de todos os ingredientes utilizados na fabricação, os dados sobre os produtos acabados, tais como informações sobre estudos de estabilidade e os resultados de testes *in vivo* de bioequivalência (ensaios clínicos realizados em voluntários saudáveis), também de acordo com as orientações da OMS (WHO, 2011).

As equipes de inspeção que avaliam os produtos e fabricantes incluem especialistas de algumas Autoridades Reguladoras Nacionais. Essas equipes visam garantir que os altos padrões de qualidade requeridos pelas normas internacionais sejam respeitados. As equipes trabalham com os agentes reguladores dos países em desenvolvimento, onde os medicamentos serão avaliados para se certificar de

que o processo e os resultados obtidos são transparentes e confiáveis para os usuários finais. O processo de pré-qualificação leva um mínimo de três meses, caso o produto atenda todas as normas exigidas. Quando os produtos não atendem os padrões apropriados, o processo pode ser mais longo e, se o fabricante não comprovar a qualidade, segurança e eficácia de seu medicamento, estes não serão pré-qualificados. A inclusão na lista não significa que o estado de pré-qualificação de um produto dure para sempre. Todos os medicamentos são requalificados após cinco anos, ou antes, se necessário. A OMS também realiza testes aleatórios de controle de qualidade em medicamentos pré-qualificados que são fornecidos aos países (WHO, 2011).

Os medicamentos que são avaliados para comprovação de atendimento aos padrões de qualidade exigidos podem ser similares ou genéricos. Além disso, os medicamentos que contêm uma substância ativa ou os que combinam vários ingredientes ativos em um comprimido, normalmente chamados de medicamentos de dose fixa combinada, também podem ser pré-qualificados.

A comprovação de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos é uma grande preocupação da OMS. Para garantir que os produtos farmacêuticos de qualidade estejam disponíveis, a OMS define normas e padrões, desenvolve diretrizes e aconselha os Estados-Membros sobre questões relacionadas com a garantia da qualidade dos medicamentos no mercado nacional e internacional. A OMS ajuda os países em desenvolvimento na capacitação da Autoridade Reguladora Nacional através de atividades em conjunto, treinamentos e compartilhamento de informações. Essas atividades são endossadas e apoiadas pelos Estados-Membros através de numerosas resoluções da AMS (WHO, 2013).

O Programa de Pré-qualificação é parte dessas atividades. Ele não tem a intenção de substituir as Autoridades Reguladoras Nacionais ou sistemas nacionais de autorização para importação de medicamentos. A pré-qualificação aproveita a experiência de algumas das melhores Autoridades Reguladoras Nacionais, para fornecer uma lista de produtos pré-qualificados, que cumpram com os padrões internacionais. É por isso que, tanto em 2002 como em 2004, a Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos fez uma recomendação formal onde "a OMS deveria continuar o Programa de Pré-Qualificação de medicamentos para programas de doenças prioritárias, especialmente para o HIV/AIDS, malária e tuberculose" (WHO, 2011).

A maioria dos países só aceita a importação e a venda de medicamentos que tenham sido fabricados e o cumprimento e a certificação das suas BPF sejam reconhecidas internacionalmente. Os governos que procuram promover a exportação de produtos farmacêuticos de seus países podem fazê-lo, mediante o cumprimento obrigatório das BPF das OMS, para toda a produção de produtos farmacêuticos e de treinamento de seus inspetores em exigências de BPF (WHO, 2011).

A OMS se compromete com a avaliação global da qualidade de produtos farmacêuticos, com base nas informações apresentadas pelos candidatos e fiscalização dos locais de fabricação, seguindo as suas orientações de BPF (WHO, 2011).

## **2.9. Etapas do Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos Essenciais da OMS**

### **2.9.1. Convite**

Em intervalos regulares, a OMS publica um convite em seu *site* aos fabricantes interessados, solicitando-lhes que participem voluntariamente deste procedimento, em relação aos produtos integrantes do programa e discriminados no convite, por intermédio da apresentação de uma expressão de interesse, para avaliação do produto acerca do cumprimento das diretrizes e princípios de BPF da OMS. Apenas os produtos incluídos no convite e na manifestação de interesse são elegíveis para a pré-qualificação (WHO, 2011).

Os produtos farmacêuticos listados em um convite para expressão de interesse são considerados pela OMS como fundamentais para o tratamento e prevenção eficazes de doenças específicas (incluindo HIV/AIDS, malária e tuberculose) ou para saúde reprodutiva. Tais produtos são incluídos na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, como aqueles que satisfazem as necessidades de saúde prioritárias da população (WHO, 2011).

Cada convite, como já destacado, será ofertado publicamente na página da OMS na Internet, de forma que potenciais candidatos apresentem uma expressão de interesse para os produtos farmacêuticos listados. Tal convite normalmente será



publicado no *site* da OMS e, possivelmente, também por meio de outros veículos de comunicação, como a imprensa internacional (WHO, 2011).

Em situações excepcionais, de grande preocupação com a saúde pública, a OMS poderá convidar diretamente alguns fabricantes para o envio de dossiês de produtos específicos para sua avaliação, bem como para inspeção do seu local de fabricação, sem publicação de um convite para expressão de interesse (WHO, 2011).

Ao enviar uma expressão de interesse, o requerente compromete-se a compartilhar informações com a OMS em todos os aspectos relevantes da produção e controle das especificações dos produtos, juntamente com as alterações feitas e/ou planejadas. Os candidatos interessados fornecem as informações necessárias para a OMS através da apresentação de um dossiê do produto no formato previsto e outras informações, conforme solicitado (WHO, 2011).

### **2.9.2. Apresentação do dossiê**

Segundo a OMS, o fabricante fornece um conjunto abrangente de dados sobre a qualidade, segurança e eficácia do produto submetido à avaliação (WHO, 2003; 2011; 2013). Isto inclui, por exemplo, informações sobre:

- Considerações gerais/Organização da empresa;
- Pessoal;
- Instalações;
- Embalagens e acondicionamento;
- Produção;
- Controle de qualidade;
- Estabilidade;
- Estudos clínicos;
- Distribuição e comercialização;
- Documentos regulatórios.

O dossiê do produto deve ser submetido à OMS, nos meses de janeiro, abril ou setembro, em conformidade com os requisitos de pré-qualificação, antes da inspeção ser planejada (WHO, 2011).

Os interessados devem apresentar toda a documentação dos produtos farmacêuticos, conforme solicitado no convite. O convite menciona como deve ser encaminhada a documentação para expressão de interesse. Os candidatos devem apresentar o dossiê do produto com as informações necessárias, antes do prazo especificado no convite. Orientações e instruções desenvolvidas para a apresentação dos dossiês são disponibilizadas no *site* da OMS (WHO, 2011).

Os candidatos que participam do processo de pré-qualificação da OMS para produtos farmacêuticos são os fabricantes de produtos farmacêuticos acabados e, impreterivelmente, detentores de registro, minimamente em seu país de origem. No caso em que um candidato não seja fabricante do produto farmacêutico acabado, toda a documentação pertinente, incluindo a documentação de contrato de fabricação, deverá ser apresentada, demonstrando que o requerente possui pleno controle do processo de fabricação e garantia de qualidade dos produtos submetidos à pré-qualificação (WHO, 2011).

De acordo com a OMS (WHO, 2011), na apresentação de uma expressão de interesse para avaliação do produto, o candidato deverá enviar, seguindo os requisitos da OMS:

- Uma carta, manifestando interesse em participar do procedimento de pré-qualificação da OMS e confirmando que as informações apresentadas no processo do produto são completas e verídicas;
- Dados dos produtos e informações, no formato especificado nas orientações da OMS;
- Amostras de produtos, para permitir a realização de análises físico-químicas e microbiológicas;
- Um SMF, para apresentação de cada local de fabricação listado no dossiê do produto, em formato especificado nos documentos de orientação da OMS, e
- Um Arquivo Mestre do contrato da organização de investigação contratada para cada local de ensaio clínico listado no dossiê, no padrão referenciado na orientação da OMS para apresentação de documentos.

Toda a documentação deverá ser apresentada em Inglês.

### **2.9.3. Avaliação**

Cada processo de produto apresentado por um requerente será examinado por completo antes de ser avaliado. Processos apresentados para produtos que não estão listados em um convite para expressão de interesse ou que não tenham sido requisitados pela OMS não serão aceitos para avaliação (WHO, 2011).

Da mesma forma, não serão considerados os processos que estão incompletos. O requerente será informado de que um dossiê incompleto foi recebido e será contatado para concluir o processo num prazo definido. Em caso de não cumprimento, o processo poderá ser rejeitado, em razão de sua pendência e devolvido ao requerente. Dossiês considerados completos, como resultado da triagem, serão retidos para avaliação da OMS (WHO, 2011).

Após a triagem, se o processo for aceito para a avaliação do candidato, este será informado do fato, incluindo o número de referência do dossiê, por carta. A carta servirá como um acordo entre a OMS e o requerente para a participação na pré-qualificação e um compromisso de cumprir com as disposições do procedimento de pré-qualificação (WHO, 2011).

As informações do produto apresentadas nos dossiês serão avaliadas por equipes de assessores especialistas, nomeados pela OMS. Os assessores envolvidos na avaliação dos dossiês devem ter qualificação e experiência relevantes nas áreas de avaliação de desenvolvimento, controle de qualidade de produtos farmacêuticos, garantia de qualidade, considerações biofarmacêuticas e outras áreas relevantes. Os assessores serão nomeados de acordo com normas estabelecidas pela OMS. Os assessores devem ser preferencialmente de Autoridades Regulatórias Nacionais de medicamentos e irão atuar como consultores temporários da OMS. Os avaliadores devem respeitar a confidencialidade e regras de conflito de interesses da OMS (WHO, 2011).

A avaliação dos processos de produtos será feita mediante a adoção de normas estabelecidas pela OMS, de modo a assegurar a padronização e o cumprimento dos prazos das atividades de avaliação. Se necessário, podem ser fornecidos treinamentos para esses especialistas (WHO, 2011).

A equipe de inspetores avalia todos os dados apresentados e se estiver satisfeita com toda a documentação, envia o produto para laboratórios de ensaios de

controle contratados e certificados, para a verificação analítica de qualidade (WHO, 2011).

Após a avaliação de todas as partes do dossiê, um relatório será fornecido ao requerente. Os candidatos devem apresentar respostas para comentários e qualquer informação adicional que possa ser requerida, assim que possível. Dentro de um mês, o candidato deve informar à OMS o período de tempo estimado necessário para avaliar e responder os questionamentos. O procedimento é geralmente suspenso, até que todas as respostas necessárias e qualquer informação adicional sejam recebidas pela OMS (WHO, 2011).

Cada candidato poderá solicitar uma audiência ou reunião com os peritos da OMS envolvidos na avaliação dos dossiês deste requerente, para esclarecer algumas questões destacadas. A OMS pode prestar assistência técnica aos candidatos em relação à informação do produto adequado a ser apresentada, bem como os requisitos de produção e de controle. As equipes de avaliação incluem o pessoal da OMS e especialistas de Entidades Reguladoras Nacionais em todo o mundo (WHO, 2011).

A OMS se reserva ao direito de encerrar a avaliação de um produto específico, se o requerente não for capaz de fornecer as informações necessárias e/ou é incapaz de implementar as ações corretivas que pode necessitar dentro de um período de tempo especificado, ou quando as informações fornecidas forem insuficientes para concluir este procedimento (WHO, 2011).

#### **2.9.4. Inspeção**

A OMS irá planejar e coordenar a realização de inspeções nos locais de fabricação do produto farmacêutico acabado ou IFA, e as unidades de testes clínicos ou organizações de pesquisa contratadas (WHO, 2011).

Segundo a OMS (WHO, 2011), os seguintes fatores serão levados em consideração no planejamento das inspeções:

- Os resultados da inspeção anterior pela OMS ou Autoridade Local Reguladora de Medicamentos, neste caso específico a ANVISA, e a história de conformidade da empresa ou estabelecimento com as BPF, como apropriado;

- O resultado da avaliação dos dados apresentados para a OMS;
- Complexidade do local, processos e produtos;
- Quantidade e causas de desvios de qualidade conhecidos (por exemplo: reclamações, devoluções, recolhimentos);
- Grandes alterações, por exemplo, em instalações, equipamentos, processos, pessoal-chave;
- Experiência local com a fabricação e testes de um produto; e
- Os resultados dos testes de laboratórios de controle de qualidade.

As inspeções do local de fabricação são realizadas para avaliar a conformidade com as BPF recomendadas pela OMS e verificação dos dados do dossiê. Os SMFs apresentados pelo requerente serão revistos antes de uma inspeção ser realizada (WHO, 2011).

As inspeções são realizadas por uma equipe de inspetores geralmente incluindo peritos designados pela OMS, de preferência inspetores das Autoridades Reguladoras de Medicamentos, que irão atuar como consultores temporários à OMS. Os inspetores devem ter qualificações e experiência condizentes para realizar tais inspeções, e serem proficientes em áreas como produção e controle de qualidade de produtos farmacêuticos, além de possuir ampla experiência em BPF. Um representante da Autoridade Reguladora Nacional de Medicamentos do país de fabricação é normalmente designado, para acompanhar a equipe na avaliação dos processos e inspeções nas instalações de fabricação, e avaliar a conformidade com as BPF. Os inspetores devem cumprir com a confidencialidade e regras de incompatibilidade da OMS. Se necessário, pode ser fornecido treinamento para esses especialistas (WHO, 2011).

A equipe irá relatar seus resultados para que, em conformidade com normas propostas pela OMS, uma abordagem harmonizada padrão seja garantida. A equipe de inspetores verifica se os locais de produção de produto acabado farmacêutico e/ou seu IFA estão em conformidade com as BPF da OMS (WHO, 2011).

Um relatório de inspeção, listando todas as observações e pareceres é preparado após a inspeção. De posse desse relatório, o fabricante deve tomar medidas corretivas ou preventivas adequadas, bem como apresentar uma resposta ao relatório de inspeção, para avaliação dos inspetores. Inspeções de

acompanhamento para verificar a implementação de ações corretivas e preventivas podem ser feitas pela OMS (WHO, 2011).

De acordo com a Resolução da AMS (AMS 57.14), de 22 de Maio de 2004, a OMS, sem prejuízo da proteção de qualquer informação confidencial comercialmente, publica relatórios de inspeção pública sobre os fabricantes que foram considerados em conformidade com as diretrizes e padrões recomendados pela OMS (WHO, 2011).

Um Relatório de Inspeção Pública reflete a inspeção realizada e apresenta um resumo das observações e constatações feitas durante a inspeção, mas exclui informações de propriedades confidenciais, bem como todas as observações individuais que foram comunicadas no relatório de inspeção completo. Ele também indica a data, a duração e o escopo da inspeção (WHO, 2011).

Os locais de produção são submetidos a inspeções periódicas. A implementação das ações corretivas é verificada pela OMS, por meio de uma revisão da documentação ou uma inspeção de acompanhamento. Somente quando todas as não-conformidades críticas com relação as BPF da OMS forem satisfatoriamente corrigidas pelos fabricantes ou requerentes, os locais são publicados e os relatórios públicos de inspeção são emitidos (WHO, 2011).

Com base nesta e outras informações disponíveis, é determinado se o local em questão atende os padrões recomendados pela OMS. Cada equipe de inspeção irá finalizar os seus relatórios de avaliação, de acordo com o formato padronizado pela OMS, descrevendo os resultados e incluindo recomendações para o requerente e/ou fabricante (WHO, 2011).

Os resultados da avaliação, descritos no relatório de inspeção, incluindo, quando for o caso, as pendências alusivas aos dados apresentados e documentação do dossiê, deverão ser comunicados por escrito ao requerente, com destaque a necessidade de encaminhamento das informações complementares ou realização de alguma ação corretiva por parte do requisitante. Dessa forma, a OMS deverá adiar a sua decisão sobre a aceitabilidade do local de fabricação em questão, até que a informação complementar tenha sido avaliada ou a ação corretiva seja adotada e considerada satisfatória, conforme as normas previstas (WHO, 2011).

A OMS se reserva ao direito de interromper esta atividade para um produto específico, caso o requerente não seja capaz de fornecer as informações

necessárias ou implementar as ações corretivas dentro de um período de tempo especificado, ou mesmo se as informações fornecidas forem insuficientes para concluir este procedimento, como já mencionado anteriormente (WHO, 2011).

Em caso de desacordo entre um requerente e a OMS, uma norma estabelecida pela OMS para o tratamento de tais divergências será seguida, a fim de discutir e resolver o problema (WHO, 2011).

Como a OMS é responsável pelo processo de pré-qualificação, a posse dos relatórios encontra-se com a Organização. Assim, ela terá o direito de usar e publicar esses relatórios, entretanto, deverá salvaguardar as informações de caráter confidencial do requerente e/ou fabricante, como por exemplo, propriedade intelectual, *expertise* e segredos comerciais, incluindo, fórmulas, processos ou informações contidas ou incorporadas em um produto, aspectos inéditos de marcas, patentes, estruturas e planos de desenvolvimento da empresa (WHO, 2011).

Disposições de confidencialidade serão contempladas em troca de correspondências, para serem consideradas antes da avaliação do processo do produto ou inspeção dos locais de produção, entre a OMS e cada candidato ou fabricante (WHO, 2011).

Não obstante ao acima exposto, a OMS se reserva ao direito de compartilhar relatórios de inspeção e avaliação com as autoridades competentes de qualquer Estado-Membro interessado da ONU e agências internacionais envolvidas neste contexto (WHO, 2011).

### **2.9.5 Decisão**

Se a avaliação proposta demonstra que um produto e o seu correspondente local de produção cumprem as normas recomendadas pela OMS, o produto será incluído na lista de produtos farmacêuticos que são considerados aceitáveis, em princípio, para a aquisição pelas Agências das Nações Unidas (WHO, 2011).

Se o produto é considerado capaz de atender os requisitos especificados e o local de fabricação associado é compatível com os padrões da OMS, o produto é adicionado à lista da OMS de medicamentos pré-qualificados (WHO, 2011).

Uma vez que a OMS está convencida de que o processo está satisfatório para um produto candidato e que os padrões recomendados pela OMS para a

fabricação em local específico foram cumpridos, o produto será incluído na lista de medicamentos pré-qualificados. A tomada de decisão de inclusão na lista de produtos farmacêuticos pré-qualificados é realizada em conformidade com a avaliação do cumprimento de critérios estipulados pela OMS. A lista será publicada no *site* da OMS e especificada de acordo com as características dos produtos farmacêuticos pré-qualificados (WHO, 2011).

Cada fabricante candidato a pré-qualificação receberá uma carta da OMS, informando o resultado do processo de avaliação da qualidade, no que diz respeito ao produto submetido. Uma vez que o produto é incluído na lista de produtos farmacêuticos pré-qualificados, o requerente deve ser responsável por manter a OMS continuamente atualizada sobre todos os aspectos relevantes da produção e controle de tal produto, de maneira a atender todos os requisitos necessários, conforme acordado com a OMS (WHO, 2011).

Como já destacado, de acordo com a Resolução da AMS (AMS 57.14) de 22 Maio 2004, a OMS, sujeitando-se à proteção de quaisquer informações comercialmente confidenciais, poderá publicar um Relatório de Avaliação Pública, sobre as análises de dossiês de produtos e Relatórios de Inspeção Pública para os fabricantes, que foram considerados em conformidade com as diretrizes e princípios recomendados pela OMS. Além disso, também podem ser destacados resultados de avaliação negativa. Estes incluem avisos de alerta, bem como avisos de suspensão (WHO, 2011).

A decisão de incluir um produto farmacêutico é feita com base em informações disponíveis acerca dos documentos apresentados no dossiê, além da avaliação do *status* de BPF das instalações utilizadas na fabricação, no momento da inspeção do local conduzida pela OMS, e no momento da inspeção do local realizada, previamente, pela Autoridade Regulatória Nacional, em consonância ao cumprimento dos padrões recomendados pela OMS. Esta decisão está sujeita a alterações em função de novas informações que podem se tornar disponíveis para a OMS. Caso condições de segurança e/ou preocupações com a qualidade surjam em relação a um medicamento pré-qualificado, que inviabilize a oferta do produto após a avaliação de novas provas e uma avaliação de risco-benefício, a distribuição do produto farmacêutico pode ser suspensa até que os resultados de novas investigações sejam disponibilizados e os mesmos sejam avaliados pela OMS (WHO, 2011).



Os candidatos são obrigados a comunicar os detalhes para a OMS de quaisquer alterações, conhecidas como “variações”, de fabricação e controle, que possam ter impacto sobre a segurança, eficácia e qualidade do produto (WHO, 2011).

É de responsabilidade do candidato o fornecimento à OMS da documentação apropriada, referindo-se as partes relevantes do dossiê, para provar que qualquer variação pretendida ou implementada não terá um impacto negativo sobre a qualidade do produto que foi pré-qualificado. Assim, a OMS realizará uma avaliação das variações informadas e uma inspeção, de acordo com as diretrizes estabelecidas, e irá comunicar o resultado ao requerente em prazo estipulado (WHO, 2011).

Amostras aleatórias de produtos farmacêuticos pré-qualificados fornecidas pelos fabricantes listados ou candidatos serão colhidas para análise, independente das características do produto final. Certificados de análise de produtos finais dos fabricantes e especificações para métodos de ensaio devem ser fornecidos pelo fabricante ou requerente à OMS para avaliação, mediante solicitação. Em caso de não cumprimento dos critérios de aceitação estabelecidos para os testes, a OMS vai investigar o problema e comunicar o resultado desta investigação para o fabricante e/ou requerente, caso este não seja o fabricante (WHO, 2011).

Reclamações sobre produtos farmacêuticos pré-qualificados devem ser investigadas, de acordo com um procedimento proposto pela OMS. Após a investigação, a OMS irá emitir um relatório, destacando prováveis não-conformidades, além de destacar recomendações para ações corretivas pertinentes. A OMS deixará o relatório à disposição do requerente/fabricante e Autoridade Reguladora Nacional de Medicamentos do país onde a atividade de produção é realizada. Sempre sujeito à proteção de informações confidenciais, a OMS terá o direito de emitir relatórios públicos. Além disso, também se reserva ao direito de compartilhar o relatório completo com autoridades dos Estados-Membros interessados da Organização e Agências das Nações Unidas envolvidas (WHO, 2011).

Os fabricantes de produtos farmacêuticos pré-qualificados serão reinspecionados em intervalos regulares, conforme estabelecido pela OMS, normalmente uma vez a cada três anos. Reinspeções são realizadas para verificar a conformidade com as BPF, como recomendado pela OMS, incluindo a verificação

prévia de dados, e, por conseguinte, manter o *status* de pré-qualificação do produtor (WHO, 2011).

A cada cinco anos, a contar da data de pré-qualificação, ou quando solicitado a fazer isso pelo Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos da OMS, o titular de um produto pré-qualificado é obrigado a apresentar dados e informações em relação ao produto para avaliação da OMS. O objetivo desta avaliação é verificar se o produto está em conformidade com as informações e dados apresentados em relação à pré-qualificação, em alinhamento as normas e padrões atuais, e para confirmar a qualidade do produto e processo produtivo durante o período avaliado (WHO, 2011).

De acordo com a OMS (WHO, 2011), inspeção para requalificações também pode ser executadas:

- Se houver fraude ou omissão por parte do requerente/fabricante de um produto farmacêutico no processo de avaliação inicial ou durante o acompanhamento das atividades, que se torne evidente, e

- Se a OMS ou qualquer Agência das Nações Unidas considerar que um ou mais lotes de produtos farmacêuticos pré-qualificados fornecidos não estão em conformidade com as especificações que foram encontradas quando a pré-qualificação foi concedida.

Se, como resultado da reinspeção ou requalificação, descobriu-se que um produto e/ou local de fabricação especificado já não está em conformidade com os padrões recomendados pela OMS, esses produtos e locais podem ser suspensos ou removidos da lista de produtos farmacêuticos pré-qualificados. Conforme o caso, determinada falha de um fabricante ou requerente ao participar da reinspeção ou requalificação também pode levar à suspensão ou retirada da lista (WHO, 2011).

O processo de pré-qualificação da OMS de medicamentos pode durar pouco tempo, como três meses, desde que os dados apresentados estejam completos e demonstrem que o produto atende todos os pré-requisitos exigidos. Entretanto, se os dados forem insuficientes o processo poderá levar muito mais tempo, pois o fabricante deve apresentar os dados necessários para a reavaliação (WHO, 2011).

Para garantir que os produtos pré-qualificados continuem a atender às especificações da OMS, o programa de pré-qualificação regularmente reinspeciona locais de fabricação de produtos pré-qualificados. Ele também avalia as mudanças ("variações"), segundo as especificações, processos de fabricação e controle de

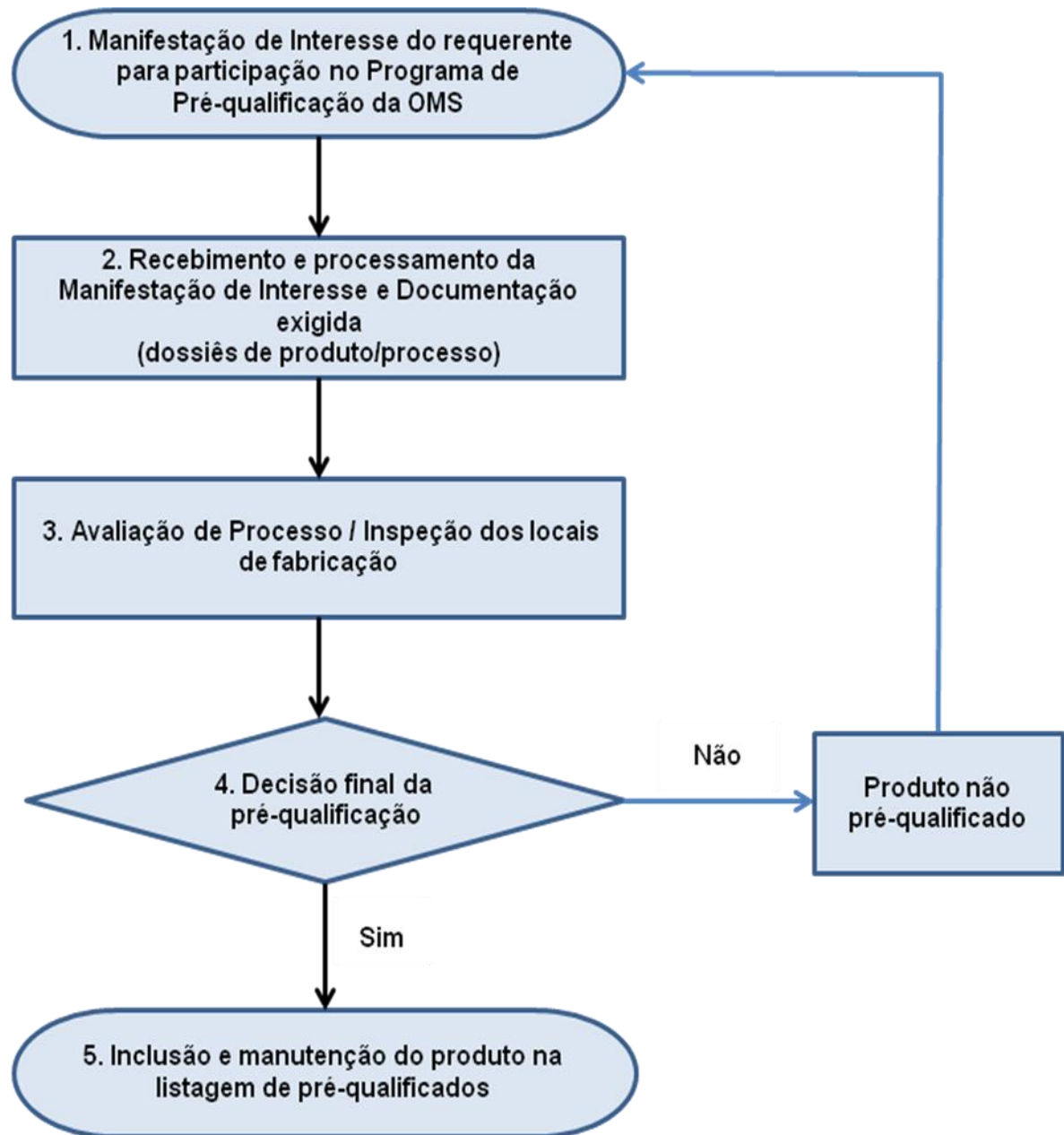
qualidade de produtos pré-qualificados, e realiza testes de controle de qualidade aleatórios sobre produtos pré-qualificados amostrados (WHO, 2011).

O Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos da OMS baseia suas atividades em padrões farmacêuticos internacionais de medicamentos de qualidade, segurança e eficácia. Além de pré-qualificar medicamentos, também pré-qualifica laboratórios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos e IFAs. Seu objetivo em longo prazo é aumentar a disponibilidade de medicamentos de qualidade assegurada, ajudando os fabricantes a cumprirem as recomendações da OMS e dar apoio às Autoridades Reguladoras para implementá-las. Ele não pretende substituir os Órgãos Regulatórios Nacionais ou sistemas nacionais de autorização para importação de medicamentos (WHO, 2011).

Ademais, o programa também oferece um posto de rotação de três meses na sede da OMS para a equipe reguladora nacional dos países em desenvolvimento. Ao trabalhar em estreita colaboração com os assessores seniores do programa, encarregados aumentam seus conhecimentos técnicos e melhoram a troca de informações entre as respectivas Autoridades Reguladoras e o programa de pré-qualificação no seu regresso ao país de origem. Cada uma dessas atividades promove a comunicação entre as partes interessadas sobre questões farmacêuticas relativas à qualidade (WHO, 2011).

Além disso, o Programa de Pré-Qualificação da OMS fornece assistência técnica direcionada para os fabricantes e laboratórios de controle de qualidade. Este suporte é prestado por especialistas que não estão envolvidos em atividades de avaliação ou inspeção de pré-qualificação da OMS, mas que podem realizar auditorias e treinamentos em âmbito nacional, com a finalidade de solucionar problemas técnicos específicos (WHO, 2011). Algumas empresas, atualmente, oferecem serviços de assessoramento, consultoria e treinamento na realização de pré-auditorias para avaliação de conformidade do cumprimento das recomendações de BPF da OMS (*Mock Inspection*), bem como no auxílio da elaboração de plano de ação, *follow-up* de ações com a definição de responsabilidades e tempos de execução.

As etapas da pré-qualificação de medicamento da OMS são ilustradas a seguir, na Figura 2.



**Figura 2:** Fluxograma com as etapas da pré-qualificação de medicamento da OMS

Fonte: WHO (2011). Adaptado pelo autor.

### 3 JUSTIFICATIVA

O processo de certificação baseado nas BPF, no âmbito da indústria farmacêutica, é fundamental para assegurar à população medicamentos confiáveis e com a qualidade, segurança e eficácia requeridos. As organizações que se engajam nesse processo se orientam, necessariamente, para assegurar a conformidade de seus produtos.

As BPF representam um conjunto de normas e requisitos que assegura que os produtos farmacêuticos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de conformidade apropriados para o uso pretendido pelo registro e utilizado em praticamente todos os países fabricantes de medicamentos.

A busca continuada por processos produtivos indutores de qualidade, reflete-se no atendimento de exigências que expressam um diferencial competitivo, uma vez que representa um instrumento valioso para o desenvolvimento industrial e para a proteção ao consumidor através da avaliação objetiva do desempenho perante padrões de referência satisfatórios estabelecidos.

A certificação representa um tema de grande relevância na indústria farmacêutica para o planejamento, controle, implementação, manutenção das atividades produtivas e para salvaguardar a qualidade de vida da população, ao mesmo tempo em que assegura a ação terapêutica dos medicamentos disponibilizados.

Outro aspecto importante da certificação em BPF é o relacionado à questão do comércio internacional, em particular, da formação de blocos econômicos, onde é cada vez mais usual o caráter compulsório da certificação para a comercialização de medicamentos. Assim, a formação de blocos econômicos, que tem como objetivo a livre circulação desses produtos farmacêuticos, só se viabiliza se os países integrantes tiverem certificações mutuamente reconhecidas. Ademais, as negociações entre blocos só são possíveis com um amplo reconhecimento das certificações atribuídas por um programa de pré-qualificação de medicamentos da OMS.

O complexo fabril estatal vem enfrentando inúmeros óbices no desenvolvimento de suas atividades, os quais dificultam a certificação em BPF. Diante desse cenário, pouco tem sido abordado na literatura técnico-científica

quanto ao que tange à descrição dos requisitos técnicos necessários para a obtenção da certificação em BPF com destaque internacional, por parte de um LFO.

A importância deste estudo referente à pré-qualificação concedida pela OMS é motivada pela falta de abordagem no âmbito dos LFOs, que proporcione uma melhor compreensão sobre o assunto em questão.

A relevância do levantamento das necessidades para obtenção da certificação internacional da produção de medicamentos de um LFO dá-se em razão da carência que existe no país de um estudo que relacione a estratégia institucional utilizada para alcançar tal patamar.

Dado o exposto, esse estudo poderá ser utilizado como fonte de consulta bibliográfica, de forma a gerar ações que permitam a internalização de procedimentos usados na certificação em BPF reconhecidos internacionalmente.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo geral**

Identificar e analisar comparativamente os principais requisitos técnicos recomendados pela Organização Mundial de Saúde - OMS e exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, para o cumprimento e reconhecimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Propor um modelo comparativo com os principais requisitos técnicos exigidos pela regulamentação nacional de BPF da ANVISA, de forma a avaliar o grau de alinhamento ou não às recomendações propostas pelos guias da OMS.
- Elencar os principais obstáculos para a obtenção do reconhecimento internacional do cumprimento das BPF.
- Elaborar sugestões para auxiliar na otimização do processo de pré-qualificação junto a OMS.

## 5 METODOLOGIA

A sistemática empregada para fins de atingimento dos objetivos expostos proporcionou uma abordagem abrangente acerca das principais regulamentações nacionais de BPF de medicamentos e dos guias da OMS, o que demandou uma ampla revisão de literatura específica, a fim de subsidiar a análise proposta.

A metodologia adotada para identificação das regulamentações nacionais e guias da OMS alusivos ao projeto foi fundamentada em pesquisa documental e bibliográfica, basicamente por banco de dados e endereços eletrônicos especializados da Web.

Com a finalidade de rastrear e elencar os principais requisitos técnicos para o projeto, a leitura dos documentos citados teve, a priori, caráter seletivo, considerando necessidades imprescindíveis para o cumprimento compulsório da regulamentação da ANVISA e tomando-se como referência as diretrizes de BPF da OMS, fundamentais para o reconhecimento e certificação internacional com vistas à obtenção da pré-qualificação da OMS. Tais requisitos foram individualizados e sumarizados em tabelas ordenadas e dedicadas conforme o conteúdo abordado.

A análise comparativa regulatória dos tópicos categorizados de assuntos equivalentes foi executada, consecutivamente. Tal procedimento foi deflagrado por intermédio da pesquisa bibliográfica e documental em literatura científica diretamente atrelada ao teor das informações registradas. Ato contínuo, os resultados da análise comparativa foram catalogados conforme os principais requisitos técnicos das BPF, a partir da construção de tabelas com um enfoque sintético e consequente discussão acerca do contexto contemplado.

Por fim, foram apontados os principais entraves, recomendações e as perspectivas capazes de subsidiar a Direção de Farmanguinhos na elaboração de um Plano de Ação a ser implementado, visando à obtenção da Pré-qualificação da OMS.



## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme citado na metodologia, a coleta de informações empregada fundamentou-se em publicações oficiais da OMS, as quais destacam o seu propósito como norteadora dos princípios de organização de políticas de saúde no mundo. De acordo com a Agência Especializada em Saúde, subordinada à ONU, o seu objetivo, definido em sua constituição, é proporcionar condições para que todas as nações possam usufruir de condições ideais de saúde, proporcionando um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não consistindo somente da ausência de uma doença ou enfermidade.

Os principais documentos adotados como referência para o trabalho proposto foram o documento “WHO - *Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and related materials*, volume 2/2007” e o guia “WHO - *Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Technical Report Series (TRS) n.º 961/2011*”. Este guia destaca, especificamente em seu Anexo 10, os procedimentos para a pré-qualificação de produtos farmacêuticos, segundo princípios e diretrizes de BPF da OMS, contemplados no seu Anexo 03.

Ao analisar as informações elencadas nas referências supracitadas, percebe-se que os documentos fazem referência a outros guias complementares específicos, também publicados pela OMS, considerando as suas respectivas atualizações. Estes trazem em seu teor um enfoque pormenorizado acerca de determinados temas relevantes no âmbito das BPF, e através deles foram relacionados os tópicos utilizados na consecução da pesquisa (Tabela 4).

Conforme já destacado, no Brasil há uma autarquia especial, ligada ao Ministério da Saúde, a ANVISA, criada pela lei federal n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999.

Esta Agência Reguladora é responsável por elaborar a regulamentação, através de resoluções: RDC – Resolução da Diretoria Colegiada e RE – Resolução Específica.

Ao se abordar a legislação nacional alusiva às BPF pode-se destacar como regulamentação oficial a RDC n.º 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as BPF de medicamentos da ANVISA. Além disso, consideram-se de fundamental importância os guias complementares específicos emitidos pela própria Agência, de caráter não compulsório, apenas para fins de orientação. Entretanto, observa-se que, por conta dos conteúdos abordados e formatos destes guias orientadores e pela experiência adquirida através do acompanhamento de inspeções sanitárias promovidas pelo setor regulador ao longo dos anos, a ANVISA tem poder e autonomia para requisitar quaisquer informações adicionais necessárias ao entendimento da análise documental, que possam impactar diretamente no cumprimento das BPF pelos fabricantes de medicamentos e, por conseguinte, na qualidade dos medicamentos produzidos.

Entre os guias complementares específicos adotados pela ANVISA, destacam-se a seguir na Tabela 3, aqueles consultados para o estudo em questão:

**Tabela 3:** Guias complementares específicos de BPF de medicamentos emitidos pela ANVISA

Conteúdo	Emissão
Guias relacionados à Garantia de Qualidade (BRASIL, 2006)	2006
Guia de Validação de Sistemas Computadorizados (BRASIL, 2010)	2010
Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico (BRASIL, 2013)	2013
Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica (BRASIL, 2013)	2013

Os requisitos definidos da análise proposta foram divididos em tópicos e subtópicos, para fins de comparação, conforme as diretrizes e princípios da OMS e o seu grau de observância junto à ANVISA.

De acordo com a OMS, levando-se em consideração o cumprimento das BPF e conseqüentemente a pré-qualificação de medicamentos, alguns tópicos e subtópicos devem ser verificados e avaliados quanto ao seu nível de exigência e cumprimento.

Seguem abaixo, na Tabela 4, os tópicos definidos para execução do estudo, considerados parâmetros mínimos para a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos, também considerados como Princípios fundamentais das BPF da OMS para produtos farmacêuticos, com as suas respectivas fontes de referência da OMS em destaque:

**Tabela 4:** Princípios fundamentais das BPF da OMS para produtos farmacêuticos

Tópicos
- Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais (*) - (“ <i>Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and related materials</i> , volume 2/2007 - Capítulo 1”) e <b>Anexo 3 do Technical Report Series 961/2011</b> ).
- Validação (*) - (“ <i>Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and related materials</i> , volume 2/2007 - Capítulo 1”), <b>Anexo 3 do Technical Report Series 961/2011 e Anexo 4 (Apêndices 1 a 7) do Technical Report Series 937/2006</b> ).
- Água para uso farmacêutico (*) - (“ <i>Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and related materials</i> , volume 2/2007 - Capítulo 1”) e <b>Anexo 2 do Technical Report Series 970/2012</b> ).
- Boas Práticas de Fabricação de aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis - (“ <i>Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and related materials</i> , volume 2/2007 - Capítulo 1”) e <b>Anexo 5 do Technical Report Series 961/2011</b> ).

(\*) Os tópicos destacados correspondem aos Títulos II, V e VI da RDC n.º 17/2010 da ANVISA, respectivamente.

Como o foco do trabalho foi voltado para a produção de medicamentos não-estéreis, não foram objeto do presente estudo as referências da OMS que contemplam o conteúdo correspondente aos Títulos III e IV da RDC da RDC n.º 17/2010 da ANVISA, que dispõem sobre Produtos Estéreis e Produtos Biológicos, respectivamente.

## 6.1 Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais

Para o tópico Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais, foram definidos os subtópicos, a partir de suas fontes de consulta (Tabela 4):

- *Garantia da qualidade;*
- *Boas Práticas de Fabricação para medicamentos (BPF);*
- *Sanitização e higiene;*
- *Qualificação e validação;*
- *Reclamações;*
- *Recolhimentos de produtos;*
- *Contrato de produção e análise;*
- *Autoinspeção e auditorias de qualidade*
- *Pessoal;*
- *Treinamento;*
- *Higiene pessoal;*
- *Instalações;*
- *Equipamento;*
- *Materiais;*
- *Documentação;*
- *Boas Práticas de Produção;*
- *Boas Práticas de Controle de Qualidade*

## 6.2 Validação

Para o tópico Validação elencou-se os seguintes subtópicos, de acordo com suas referências (Tabela 4):

- *Relação entre validação e qualificação;*
- *Validação;*
- *Qualificação;*
- *Calibração e verificação;*
- *Plano mestre de validação;*
- *Protocolo de Qualificação e Validação;*
- *Relatórios de qualificação e validação;*
- *Estágios da Qualificação;*
- *Controle de mudanças;*
- *Pessoal;*
- *Validação de sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado;*
- *Validação de sistemas de água para uso farmacêutico;*
- *Validação de limpeza;*
- *Validação de métodos analíticos;*
- *Validação de sistemas informatizados;*
- *Qualificação de sistemas e equipamentos;*
- *Validação de processos não-estéreis*

### 6.3 Água para uso farmacêutico

Acerca do tópico Água para uso farmacêutico e suas respectivas referências, conforme Tabela 4, foi proposta a divisão nos subtópicos abaixo:

- *Exigências gerais para sistemas de água para uso farmacêutico;*
- *Especificações de qualidade da água;*
- *Métodos de purificação de água;*
- *Sistemas de armazenamento e distribuição de água;*
- *Considerações operacionais;*
- *Inspeção dos sistemas de água*

### 6.4 Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis

Sobre o tópico Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis, foram eleitos os subtópicos a seguir, mediante literatura específica descrita também na Tabela 4:

- *Proteção;*
- *Controle de partículas;*
- *Proteção do ambiente;*
- *Projeto de sistemas e componentes AVAC;*
- *Comissionamento, qualificação e manutenção;*
- *Instalações*

## **6.5 Análise comparativa - Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA**

As recomendações atreladas aos subtópicos de cada tópico destacado foram analisadas, a partir das diretrizes e princípios referenciados nos guias da OMS, conforme destacado na Tabela 4. Sendo assim, tais tópicos e seus respectivos subtópicos, com seus requisitos técnicos, foram definidos como imprescindíveis e a partir deles foi proposta a análise comparativa, para verificação da convergência ou divergência da legislação oficial ou através de documentos norteadores não oficiais (guias) da ANVISA em relação às recomendações dos guias da OMS, conforme apresentado nos Apêndices 1 a 4.

A regulamentação sanitária nacional de BPF de medicamentos demonstra-se fortemente regulada, em caráter oficial, através de resoluções com força de lei, publicadas pelo setor regulador no instrumento oficial – Diário Oficial da União (DOU), e, sendo assim, coercitivas sob o aspecto do seu não cumprimento.

Ainda nesse contexto, a ANVISA elabora guias não oficiais, de conteúdo abrangente sobre diversos aspectos, como os guias relacionados à Garantia de Qualidade, Validação de Sistemas Computadorizados, Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico e Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica, conforme já destacado na Tabela 3, criando dessa forma um arcabouço norteador sem força de lei, porém cada vez mais exigidos junto ao setor regulado. Sob o ponto de vista do entendimento, essa apresentação permite fácil visualização dos tópicos e subtópicos abordados na pesquisa e possibilita certa flexibilidade no modo de internalização das atividades propostas, por conta do seu caráter complementar, contanto que sejam tecnicamente justificáveis, em decorrência do seu impacto na qualidade dos medicamentos.

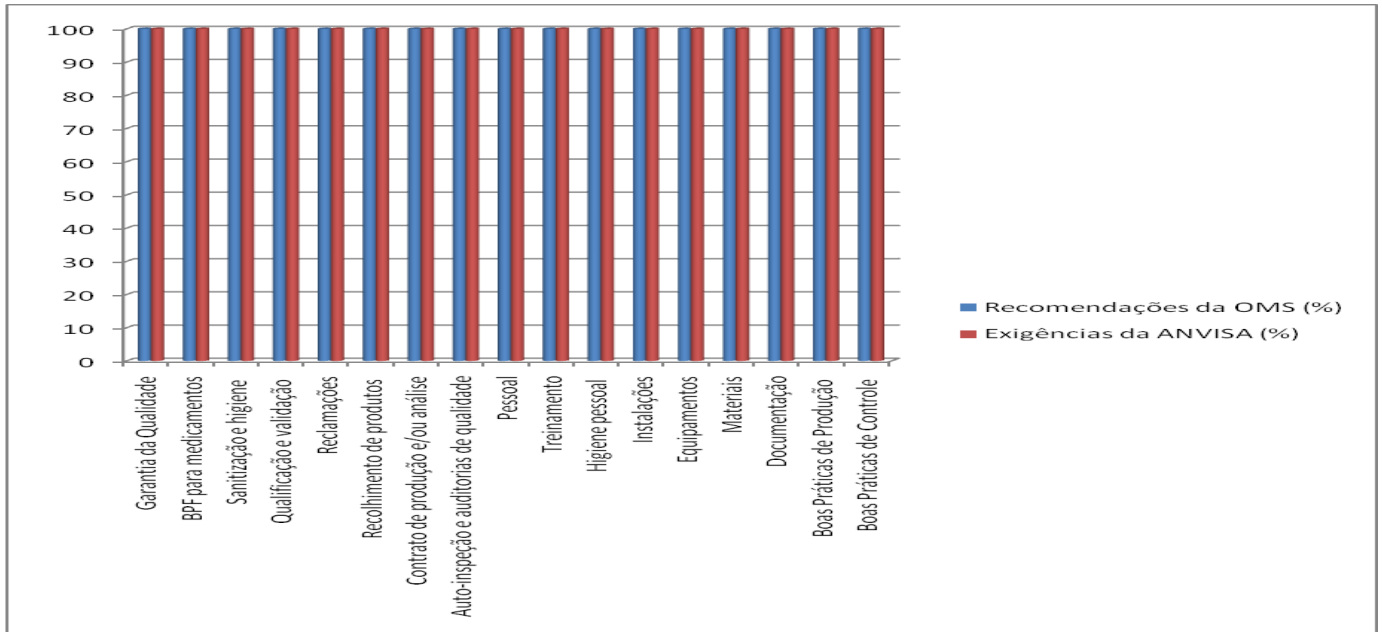
A presente análise comparativa pôde evidenciar a menção dos guias complementares específicos de BPF de medicamentos emitidos pela ANVISA, uma vez que determinadas recomendações da OMS, embora não presentes na regulamentação sanitária nacional em BPF de medicamentos – RDC n.º 17/2010, encontram-se nestes guias. Em outros casos, as recomendações da OMS, embora presentes na legislação oficial apresentam-se de forma mais pormenorizada no escopo destes guias orientadores.

Tais orientações sejam aquelas alusivas à legislação oficial e, mesmo as sugeridas pelos guias norteadores, são consideradas fundamentais aos objetivos do trabalho e buscam garantir os princípios essenciais de qualidade, segurança e eficácia na produção de medicamentos.

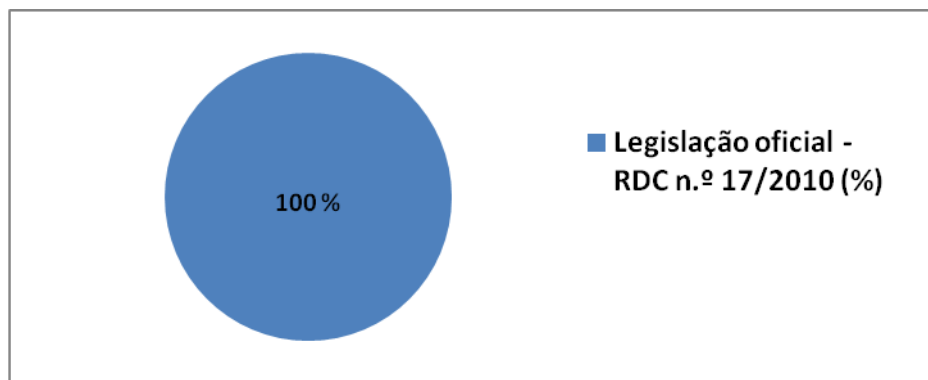


### 6.5.1 Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais

Os gráficos 1 e 2 a seguir demonstram os resultados obtidos a partir da análise comparativa proposta no **Apêndice 1 - Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**.



**Gráfico 1:** Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais.



**Gráfico 2:** Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais.

O gerenciamento da qualidade assume uma importância ainda maior, quando os produtos são ligados à área de saúde, como no caso da fabricação de medicamentos. Fatores como a qualidade e o desempenho profissional, estão ligados à garantia da eficácia e segurança dos produtos oferecidos a população. Assim, tanto para seu desenvolvimento quanto para o cumprimento da legislação sanitária, as empresas fabricantes de medicamentos têm envidado esforços para o reconhecimento da qualidade de suas linhas de produção.

O regulamento técnico instituído pela RDC n.º 17/2010 estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos, com o objetivo de garantir a qualidade dos produtos. Este regulamento é utilizado como referência pelo setor regulador durante as inspeções sanitárias das instalações da fábrica, dos processos de produção e controle da qualidade, assim como para o treinamento dos profissionais responsáveis pelo processo de produção e controle da qualidade nas indústrias, para padronizar a verificação do cumprimento das BPF. As BPF foram elaboradas para identificar as principais atividades que têm impacto na consistência da qualidade do produto. São aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos.

Neste estudo, de maneira geral, a divisão do referido tópico em subtópicos permitiu uma avaliação pormenorizada das exigências da legislação nacional, além de viabilizar o estabelecimento de um cenário frente às proposições estabelecidas pela OMS.

Na Indústria Farmacêutica, gestão da qualidade é função da administração superior que tem como função determinar e implementar a "política de qualidade", ou seja, as intenções e diretrizes gerais da organização em relação à qualidade. Com isso, são definidos seus elementos básicos que deverão ser documentados e ter sua efetividade monitorada. Como exemplo, tem-se como pontos principais: uma infraestrutura apropriada ou "sistema de qualidade", englobando estrutura, procedimentos, processos e recursos organizacionais, e a definição das ações sistemáticas necessárias para garantir que um produto (ou serviço) irá satisfazer os requisitos de qualidade (BRASIL, 2010).

Complementando, segundo a OMS (WHO, 2011), o gerenciamento da qualidade, é uma prática de gestão para a organização e, em situações contratuais, também serve para gerar confiança nos fornecedores, sendo que os conceitos de garantia da qualidade, BPF e de controle da qualidade são aspectos inter-

relacionados e de fundamental importância para a produção e controle de produtos farmacêuticos.

Sendo assim, a partir do Apêndice 1, verifica-se através de uma análise crítica, que não há discordância entre as diretrizes exigidas pela ANVISA referentes aos requisitos técnicos dos subtópicos abordados do tópico em questão, relacionando-os às recomendações da OMS.

Os diversos requisitos técnicos das BPF compreendem os seguintes elementos: Garantia da qualidade, sanitização e higiene, qualificação e validação, reclamações, recolhimento de produtos, contrato de fabricação e/ou análise, autoinspeção e auditoria da qualidade, do pessoal, treinamento, higiene pessoal, instalações, equipamentos, materiais, documentação, Boas Práticas de Produção e Boas Práticas de Controle. Todos estes requisitos técnicos encontram-se detalhados na RDC n.º 17/2010.

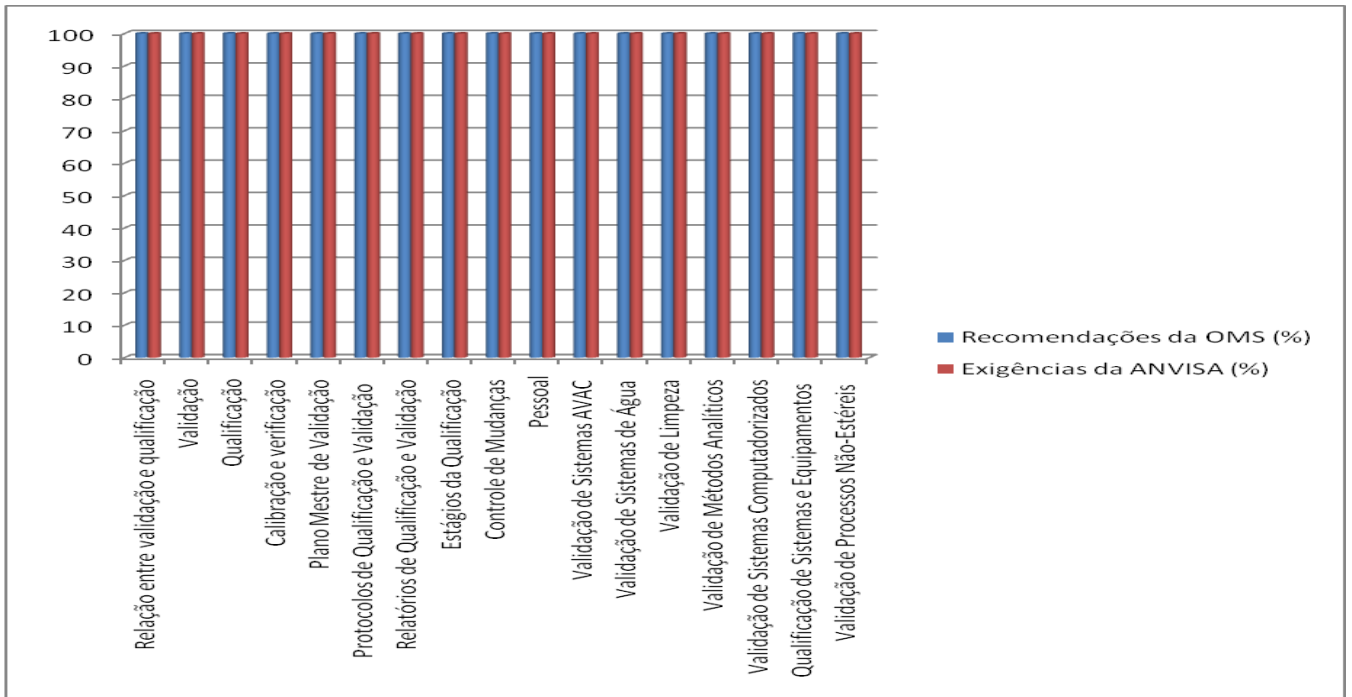
Considerando-se que tais exigências fazem parte de procedimentos ligados às BPF, a avaliação sugere que os conceitos nesse campo são aplicáveis de forma geral, demonstrando assimilação por parte da ANVISA dos conceitos difundidos internacionalmente pela OMS.

Assim, ficou clara a demonstração de como todos os subtópicos apresentam-se imprescindíveis para o Órgão Regulador Nacional e estão alinhados às recomendações da OMS no âmbito das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, especialmente os que pretendem ser pré-qualificados, ou seja, de qualidade, segurança e eficácia comprovados, para disponibilização junto à organismos internacionais, conforme demonstrado no Gráfico 1. De forma sucinta, o tópico em questão, abrangendo os requisitos técnicos para cada subtópico atrelado, encontra-se fixado pela ANVISA através da Resolução RDC nº 17 de 16/04/2010 em seu Título II.

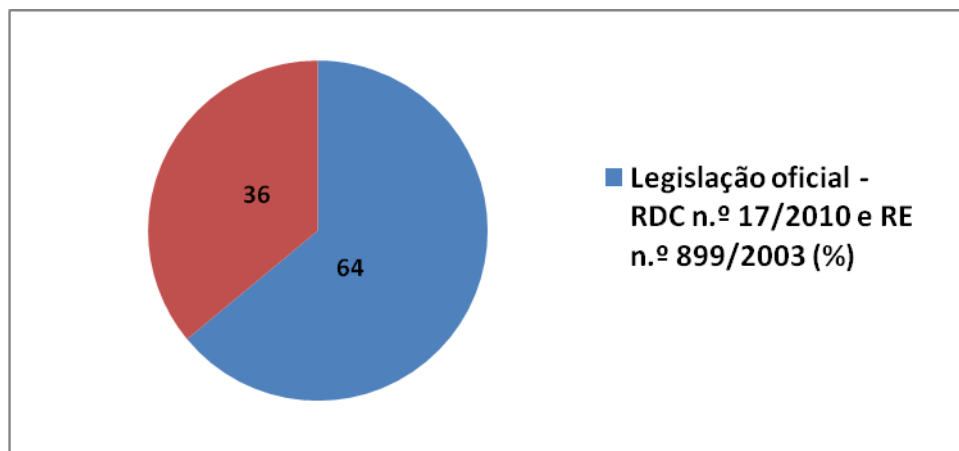
Neste contexto, a similaridade entre os conteúdos existentes nos guias da OMS e a RDC n.º 17/2010 demonstra a harmonização de pensamento da ANVISA com a OMS. Tal fato caracteriza uma tendência de incorporação de diretrizes internacionais no âmbito da legislação nacional oficial no que versa o Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais, conforme exposto no Gráfico 2.

### 6.5.2 Validação

Os gráficos 3 e 4 a seguir demonstram os resultados obtidos a partir da análise comparativa proposta no **Apêndice 2 - Tópico: Validação**.



**Gráfico 3:** Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Validação.



**Gráfico 4:** Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Validação.

A divisão deste tópico em 17 subtópicos demonstrou a complexidade com que esse assunto é contemplado. Iniciando-se pelos documentos de referência da OMS, pôde-se perceber o cuidado da abordagem do tópico através da proposição de um anexo específico, contemplando apêndices com uma descrição pormenorizada, sobre as principais diretrizes das atividades de validação e suas relações com os aspectos regulamentares.

Com o propósito de estabelecer um alto padrão de qualidade na produção de medicamentos, a validação na indústria farmacêutica é um mecanismo que visa assegurar que um estabelecimento fabricante de produtos farmacêuticos encontre-se em um nível satisfatório de fornecer medicamentos de forma constante e consistente, em conformidade à todas as especificações farmacêuticas.

Segundo a RDC n.º 17/2010, validação trata-se de um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente, e consistentemente, leva aos resultados esperados. A validação faz parte do conceito de qualidade, onde a prevenção tornou-se primordial e economicamente mais interessante, principalmente em uma realidade cada vez mais competitiva. Desta forma, a validação constitui uma parte essencial das Boas Práticas de Fabricação. (BRASIL, 2010).

A validação é uma exigência regulatória. Para que uma empresa farmacêutica obtenha o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CPBF) e possa funcionar deve comprovar o cumprimento dos requisitos técnicos alusivos às atividades de validação.

Segundo a ANVISA, que regulamenta a produção farmacêutica no país, a fabricação de produtos farmacêuticos está diretamente ligada ao serviço de saúde pública, sendo essencial que os responsáveis pela produção dos medicamentos sejam altamente instruídos, garantindo assim que os consumidores finais recebam os produtos de maior qualidade possível.

Diante disso, a ANVISA estabelece diretrizes que visam erradicar os erros e mitigar riscos que podem aparecer e comprometer negativamente as atividades de produção de medicamentos. Estas diretrizes são conhecidas como Boas Práticas de Fabricação para medicamentos, pelas quais encontram-se definidos seus constituintes essenciais, tais como os testes e desafios de validação conduzidos por protocolos de estudos que, após a realização de seus ensaios, provêm conteúdo para confecção de relatórios conclusivos que devem ser mantidos e modificados por

outro estudo de validação nos casos em que ocorrem alterações significativas e nas revalidações periódicas, que visam manter sempre a reprodutividade dos processos.

A crescente globalização e uso de normas internacionais visando a garantia de qualidade, aliada ao crescimento da concorrência no setor farmacêutico, fizeram com que os fabricantes de medicamentos fossem obrigados a buscar a excelência em processos e produtos. A tendência é definir padrões globais de qualidade através de normas, como é proposto pela OMS. Tais padrões tendem a favorecer o controle e a validação das atividades fabris, por intermédio de procedimentos que buscam a homogeneidade da qualidade dos medicamentos a serem manufaturados.

No Brasil, os desafios do mercado farmacêutico e as tendências por parte da ANVISA, de maior rigor quanto à comprovação da qualidade dos medicamentos, têm requerido que as indústrias farmacêuticas assegurem a qualidade, segurança e eficácia dos seus produtos.

Dessa forma, o presente estudo comparativo, mediante o Apêndice 2, permitiu evidenciar que, de maneira geral, os subtópicos previstos nas recomendações da OMS são abordados pelas diretrizes da ANVISA, apesar da diferença acerca da descrição das exigências para cada um deles, muitas vezes dotadas de informações com maior detalhamento por parte do Órgão Regulador Nacional, tais como os subtópicos Validação de Limpeza, Validação de Processos Produtivos Não-Estéreis e Validação de Sistemas Computadorizados, apresentando assim, um grau de entendimento satisfatório acerca das tendências internacionais.

Assim, a análise possibilitou avaliar a importância do tópico, demonstrando consenso em relação aos conceitos fundamentais de validação difundidos internacionalmente pela OMS, como requisito primordial para a implantação e reconhecimento do cumprimento das BPF de medicamentos.

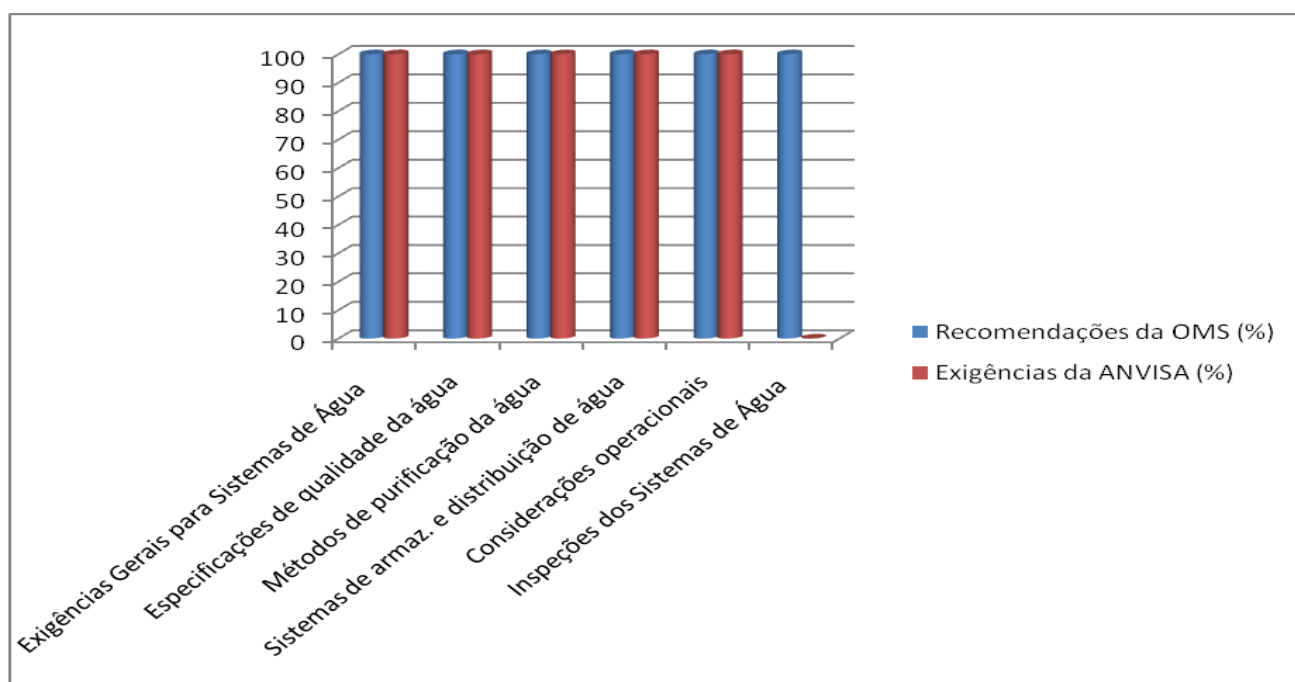
As recomendações da OMS encontram-se previstas de forma oficial pela ANVISA nos requisitos técnicos relacionados aos subtópicos que compõem o tópico abordado na RDC nº 17 de 16/04/2010 - Título V e na RE nº 899 de 29/05/2003, que dispõe, especificamente, sobre o Guia de Validação de Métodos Analíticos, e de forma complementar e pormenorizada, com caráter orientativo nos Guias relacionados à Garantia de Qualidade (BRASIL, 2006), tópicos: Validação de Limpeza, Validação de Processos Produtivos Não-Estéreis e no Guia de Validação de Sistemas Computadorizados (BRASIL, 2010), de acordo com o Apêndice 2 e o Gráfico 4.

Sendo assim, conforme o Gráfico 3, não foi observado, nenhum subtópico abordado pela OMS que apresentasse divergências de cunho técnico em relação às diretrizes da Autoridade Sanitária Nacional, validando novamente a necessidade de termos de referência como o que foi adotado neste trabalho.

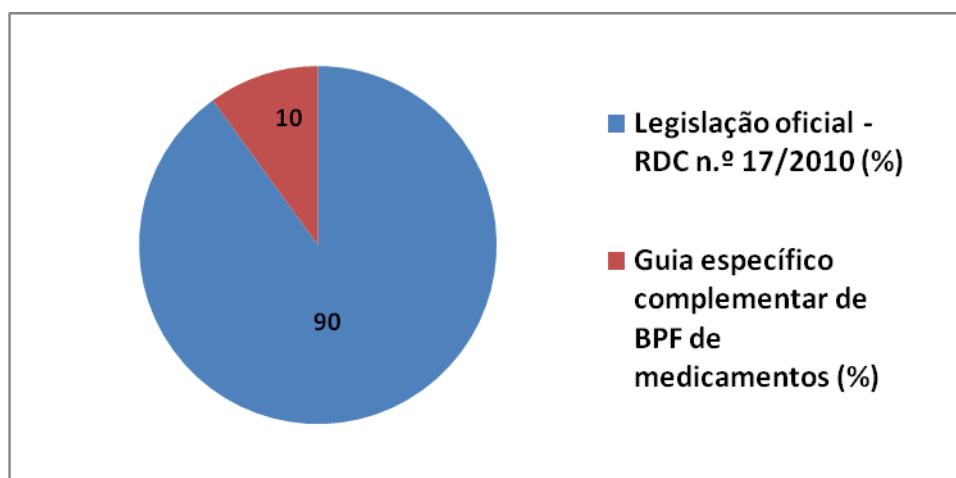
Por último, o estudo comparativo individual de cada subtópico e seus respectivos requisitos permitiram traçar um cenário mais fidedigno do grau de observância entre as partes envolvidas, possibilitando emitir um diagnóstico de alinhamento das exigências da ANVISA, de acordo com as orientações da OMS. Isto parece demonstrar um entendimento que a adoção de um regulamento para BPF passa pela instituição de atividades de validação à luz do Órgão Regulador Nacional.

### 6.5.3 Água para uso farmacêutico

Os gráficos 5 e 6 a seguir demonstram os resultados obtidos a partir da análise comparativa proposta no **Apêndice 3 – Tópico: Água para uso farmacêutico**.



**Gráfico 5:** Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Água para uso farmacêutico.



**Gráfico 6:** Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Água para uso farmacêutico.



A água é de fundamental importância na indústria farmacêutica. É apontada como um insumo indispensável, sendo a sua qualidade considerada um interferente direto na qualidade do produto final. Além de participar dos processos de limpeza de materiais e superfícies, pode ser utilizada como veículo em formulações, o que exige maior atenção, conhecimento e controle.

De acordo com as Boas Práticas de Fabricação, os produtos farmacêuticos devem possuir qualidade compatível com especificações determinadas por códigos oficiais, visando assegurar seu uso (BRASIL, 2010).

Sendo assim, a água deve ser analisada em sua composição, pois é um solvente universal e pode conter algumas substâncias que comprometem a qualidade dos medicamentos e também a vida útil dos sistemas de tratamento de água.

Para que seja possível obter água no nível de qualidade desejado, é necessário considerar a qualidade da água disponível e a qualidade da água desejada, avaliando desta maneira as possíveis técnicas de tratamento e suas restrições, possibilitando a utilização de sistemas complementares ao tratamento.

Segundo a ANVISA, o processo de purificação da água para uso farmacêutico é baseado na eliminação de impurezas físico-químicas, biológicas e microbianas até se obterem níveis preestabelecidos em compêndios oficiais aprovados pelas Autoridades Sanitárias (BRASIL, 2013).

Sabe-se que o controle da contaminação da água para uso farmacêutico é fundamental, uma vez que a água tem grande susceptibilidade para agregar compostos diversos e para sofrer recontaminação, mesmo após a etapa de purificação.

O controle de qualidade microbiológico é prioridade, uma vez que alguns tipos de microrganismos podem se proliferar nos componentes dos sistemas de tratamento e de distribuição da água para uso farmacêutico. Portanto, é importante minimizar a contaminação microbiológica por meio de tecnologias e ações apropriadas.

Diante deste cenário, a ANVISA publicou recentemente, em 2013, um guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico (BRASIL, 2013), cujo objetivo é descrever os requisitos mínimos necessários para os sistemas de produção de água para uso farmacêutico. Além disso, visa adequar o mercado farmacêutico sobre as tendências regulatórias do setor regulador, no tocante aos

seguintes tópicos: Materiais de construção dos sistemas de purificação de água, tecnologias de produção de água purificada, tecnologia de produção de água para injetáveis, distribuição e armazenamento de água para uso farmacêutico (purificada e injetável), qualificação dos sistemas de água purificada e água para injetáveis, e revisão dos sistemas de água purificada.

Cabe destacar que, por ser um documento não oficial, como alternativa aos critérios apresentados, podem ser adotados procedimentos diferentes, contanto que sejam tecnicamente justificáveis, sob parecer favorável do Órgão Regulador.

Isto posto, fica evidenciado, que as orientações referenciadas nos Guias da ANVISA, acerca dos requisitos técnicos de Boas Práticas de Fabricação aplicados às tecnologias empregadas na purificação de água para uso farmacêutico, estão em constante atualização, a fim de buscar melhorias e com o intuito de reduzir o risco de contaminação, seja química, biológica ou microbiológica (Gráfico 6).

Assim sendo, a análise da documentação específica demonstrou que o tópico em questão também apresenta um alto grau de convergência entre as recomendações da OMS, com ênfase no *Technical Report Series (TRS)* nº 970, Anexo 2 de 2012, e a legislação sanitária vigente proposta pela ANVISA – RDC n.º 17/2010, conforme observado no Gráfico 5, em seu Título VI: Água para uso farmacêutico, uma vez que ambas as referências preconizam a observância de tópicos como: Especificações de qualidade da água, métodos de purificação de água, sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água e considerações operacionais. A ANVISA não aborda, de forma pormenorizada, procedimentos relacionados ao subtópico para inspeções em sistemas de água.

Entretanto, mesmo apresentando esta pequena divergência acerca dos requisitos das BPF dedicados ao subtópico supracitado, a normatização da ANVISA, bem como suas orientações, demonstraram estar alinhadas às condições mínimas recomendadas pela OMS para a fabricação de medicamentos, visto que, contemplam todos os itens considerados imprescindíveis, em sua totalidade, quanto ao impacto na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos, fato esse considerado fundamental pela OMS.

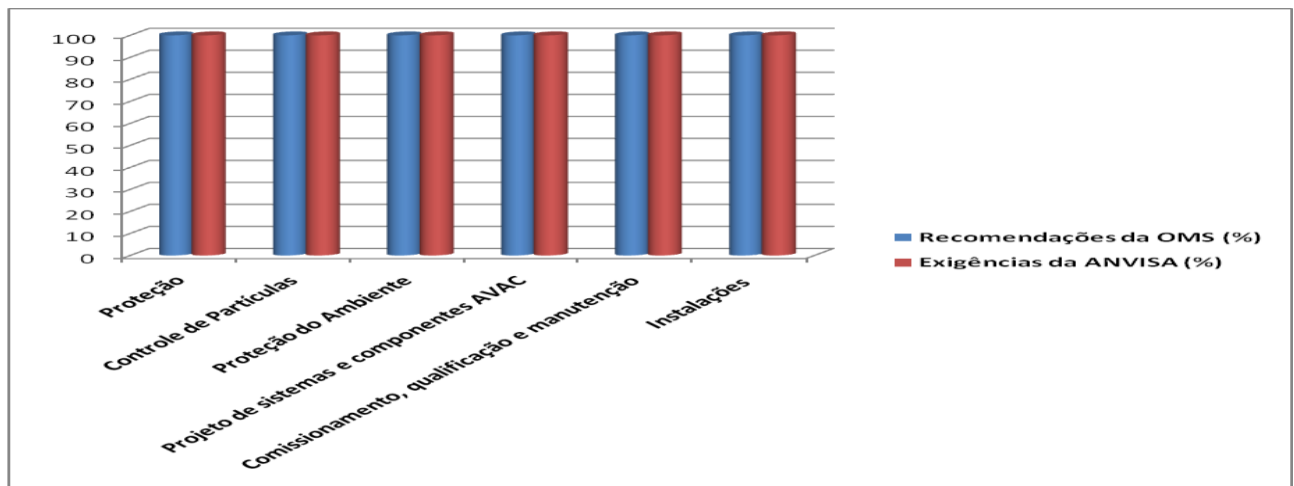
Isto pode ser evidenciado, por intermédio da descrição dos requisitos técnicos do subtópico VIII - autoinspeção e auditorias de qualidade do tópico Gerenciamento da Qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais, que destacam, por exemplo, a necessidade do estabelecimento de

procedimentos que contemplem utilidades e sistemas críticos (ex.: sistemas de água para uso farmacêutico) relevantes às Boas Práticas de Fabricação.

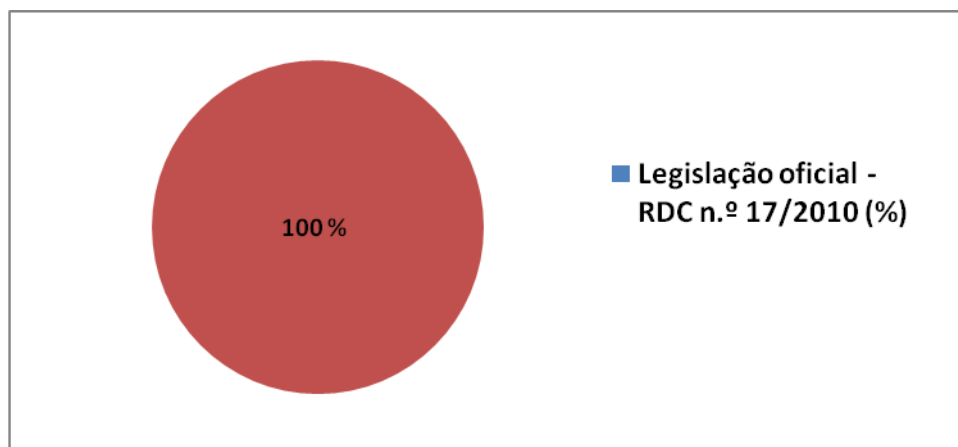
Dessa forma, fica caracterizada também, conforme destacado no Apêndice 3, a busca da ANVISA no contexto geral em promover a harmonização do entendimento sobre o tópico na regulamentação sanitária, em conformidade com o pensamento da OMS, uma vez que o conteúdo dos documentos elaborados pelo setor regulador é fundamentado nas recomendações internacionais da OMS, fazendo com que esteja em consonância com as tendências mundiais das BPF.

#### 6.5.4 Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis

Os gráficos 7 e 8 a seguir demonstram os resultados obtidos a partir da análise comparativa proposta no **Apêndice 4 - Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis**.



**Gráfico 7:** Resultados do grau de harmonização das exigências da ANVISA em comparação aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis.



**Gráfico 8:** Percentual das fontes de referências das exigências da ANVISA alusivas aos requisitos técnicos dos subtópicos contemplados nas recomendações da OMS, para o Tópico Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis.

Segundo a ANVISA (BRASIL, 2013), os sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC), referenciados pela sigla em inglês HVAC (*Heating, Ventilation and Air-Conditioning*) ou como “sistemas de tratamento de ar”, detêm um papel primordial na qualidade de produtos farmacêuticos. Tais sistemas visam oferecer proteção ao produto durante as etapas de produção, fornecer condições confortáveis e seguras aos operadores, bem como proteger o meio ambiente de contaminantes provenientes do processo fabril.

O projeto de arquitetura de uma planta produtiva pode ser influenciado de maneira considerável pelos desenhos dos sistemas de tratamento de ar, haja vista que estes sistemas devem estar vinculados diretamente com as posições, localizações e dimensionamento de áreas produtivas, de antecâmaras e de portas. Em virtude dos inúmeros requerimentos técnicos existentes destinados às distintas classes de medicamentos, faz-se necessário que o projeto de áreas produtivas e respectivos sistemas AVAC contemplem em seu escopo a criticidade dos produtos que serão manufaturados nestas instalações. Assim, o planejamento configura uma etapa fundamental na elaboração de um projeto arquitetônico, e alterações pós-construção, além de dispendiosas, dificultam e em determinados casos inviabilizam o cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação.

Durante a idealização de um projeto para construção de um sistema AVAC, a prevenção das contaminações cruzadas, microbianas ou de qualquer outra fonte, é um fator essencial a ser considerado. Além disso, ao longo das etapas de produção ou armazenamento, alguns parâmetros críticos, como temperatura, umidade, diferenciais de pressão, renovação e limpeza do ar relacionados aos sistemas AVAC, que possam impactar na qualidade de produtos farmacêuticos, devem ser projetados, instalados, operados, controlados, monitorados e mantidos de forma satisfatória.

A normatização da ANVISA, principalmente com o advento do Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica de 2013 (BRASIL, 2013), descreve a qualidade do ar requerido para o abastecimento de áreas utilizadas na fabricação e armazenamento de produtos sujeitos à vigilância sanitária e estabelece critérios para instalação, qualificação e manutenção de sistemas AVAC, cujo descumprimento configura-se infração sanitária.

Tais exigências regulatórias impostas pela ANVISA demonstram que as salas limpas na indústria farmacêutica são consideradas um dos sistemas mais críticos na fabricação dos produtos farmacêuticos. Isto porque a validação, rotina de manutenção e o monitoramento destes sistemas são fundamentais para assegurar a qualidade do produto final.

Sem uma validação adequada dos ambientes de salas limpas, a qualidade dos produtos na visão da ANVISA pode ser questionada. A validação, certificação e o monitoramento de ambientes de salas limpas irá variar e dependerá da classificação destas áreas. Por esta razão, é importante ter um projeto adequado na tentativa de validar e ou monitorar estes ambientes.

No entendimento da OMS, as recomendações de BPF ditam que é primordial haver um controle de qualidade em cada etapa do processo, por isso é de suma importância que um plano de qualificação do sistema de tratamento de ar seja estabelecido, planejado e ocorra desde o início do processo, quando o controle é possível de uma maneira mais abrangente a um custo menor, de acordo com as diretrizes da ANVISA.

O plano de qualificação do sistema AVAC além de integrar as Boas Práticas de Engenharia com as Boas Práticas de Fabricação fornece subsídios para a validação, contribui para a garantia da integridade e da eficiência dos equipamentos e instalações, e para a continuidade do processo produtivo. Uma documentação bem elaborada serve como fonte de pesquisa para ajudar a manutenção a identificar falhas e também resgatar as condições originais da instalação.

Em suma, a análise comparativa promovida abordando de forma ampla o referido tópico demonstrou que os critérios exigidos pela ANVISA, por intermédio, principalmente, do Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica de 2013 (BRASIL, 2013), que dispõe sobre as BPF para sistemas AVAC são tão abrangentes e rigorosos quanto aos princípios e diretrizes da OMS concernentes ao tópico destacado, corroborando o objetivo prioritário do Órgão Regulador, a fabricação de produtos com qualidade, segurança e eficácia para o consumo da população, de acordo com o exposto no Gráfico 8.

Dessa forma, foi verificada ao longo do estudo, conforme Apêndice 4, a concordância do teor das exigências realizadas pela ANVISA alusivas aos

subtópicos, que compõem o tópico abordado, frente às recomendações da OMS, conforme demonstrado no Gráfico 7.

Este estudo avaliou as recomendações propostas pelos Guias da OMS para os aspectos considerados mínimos para a qualidade dos produtos farmacêuticos (medicamentos) e as exigências constituintes da legislação nacional de BPF de medicamentos.

Ao longo dos últimos anos, a ANVISA envidou esforços em prol de adequar a regulamentação sanitária de medicamentos e atender algumas recomendações em BPF frente às tendências regulatórias mundiais.

Tal fato pode ser observado mediante a elaboração de inúmeros Guias não oficiais (Tabela 3), que complementaram as resoluções de impacto nas BPF, com ênfase na RDC n.º 17/2010, que dispõe, especificamente, sobre as BPF de medicamentos. Estes documentos, como já destacado, embora não possuam caráter compulsório, em virtude da amplitude do detalhamento de suas recomendações, muitas vezes dotados de requisitos com um grau de exigência maior quando comparado às recomendações da OMS, tal como o Guia de Validação de Sistemas Computadorizados, têm sido utilizados cada vez mais como instrumentos para avaliação do cumprimento das BPF, de acordo com as prerrogativas do Órgão Regulador, sendo o seu conteúdo baseado em referências internacionais, na legislação oficial nacional, bem como na experiência da ANVISA em inspeções sanitárias.

Dado o exposto no estudo em questão, fica evidenciado que todos os requisitos de impacto na qualidade dos medicamentos, alusivos aos subtópicos dos tópicos abordados na pesquisa no âmbito da garantia de qualidade quanto às exigências da regulamentação sanitária da ANVISA, são padronizados e convergem para o entendimento proposto pela OMS. A análise comparativa permitiu constatar as similaridades existentes entre as recomendações da OMS e a abordagem das normas emitidas pelo setor regulador nacional.

Dessa análise extrai-se o grau de harmonização da ANVISA sobre Boas Práticas de Fabricação e exigências relativas junto ao cenário internacional.

Em virtude dos resultados obtidos, é possível constatar que a regulamentação sanitária nacional de medicamentos, associada às orientações dispostas nos guias complementares específicos com abordagem de impacto nas

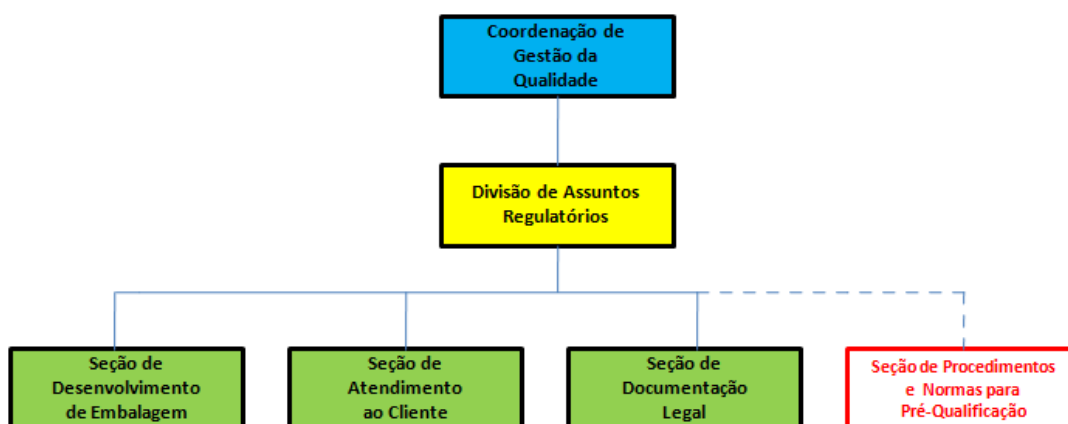
BPF, em comparação aos princípios e diretrizes de BPF de produtos farmacêuticos da OMS, não representa um obstáculo para a obtenção do reconhecimento internacional do cumprimento das BPF.

Sendo assim, pode-se citar, mediante o referencial teórico traçado, que a falta de estabelecimento de uma estrutura condizente dedicada para a requisição, avaliação e consolidação de todos os documentos que devem estar contemplados na composição dos dossiês de produtos candidatos a habilitação frente ao Programa de Pré-Qualificação de Medicamentos Essenciais da OMS, representa um grande entrave no êxito desta proposição.

Além disso, ressalta-se que tal inobservância pode ser agravada em decorrência da inexistência de diretrizes específicas, para orientação dos profissionais que tramitam neste segmento no âmbito de um LFO.

Dessa forma, seria pertinente a criação e inserção de uma seção voltada, especificamente, para o atendimento de procedimentos e normas, no âmbito da Divisão de Assuntos Regulatórios e oficializada em Organograma Institucional, a fim de otimizar as atividades atinentes ao processo de pré-qualificação junto à OMS e, em conformidade, inclusive com a visão de Farmanguinhos: “Ser reconhecido até 2022 por organismos nacionais e internacionais como centro estratégico na produção pública de medicamentos, pesquisa e desenvolvimento tecnológico” (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2014).

Tal proposta de adequação do organograma de Farmanguinhos/FIOCRUZ, no âmbito da Divisão de Assuntos Regulatórios é ilustrada na Figura 3:



**Figura 3:** Proposta de adequação do Organograma da Divisão de Assuntos Regulatórios de Farmanguinhos/FIOCRUZ.



Além disso, com a finalidade de garantir o cumprimento da padronização imposta pela OMS, acerca da documentação obrigatória para submissão dos dossiês dos produtos candidatos a pré-qualificação (para avaliação da Organização), um formulário poderia ser disponibilizado. Tal dispositivo teria como propósito relacionar a lista de documentos compulsórios, com a presença de campos para a verificação de documentos específicos e locais para justificar a ausência destes, juntamente com as orientações acerca dos itens previstos e ordem de apresentação dos mesmos aos responsáveis do setor regulatório, de forma a disseminar tal instrumento junto às demais áreas envolvidos da instituição. Este setor, durante o preparo do pacote regulatório, utilizaria o formulário como ferramenta de orientação.

A internalização deste formulário, de acordo com modelo proposto (Apêndice 5), na rotina institucional de submissão de dossiês para produtos candidatos a obtenção da pré-qualificação faria com que o setor de assuntos regulatórios da empresa estivesse ciente de que caso alguns documentos não fossem submetidos, conforme recomendações da OMS, estes seriam considerados insatisfatórios, causando atraso ou mesmo inviabilizando o processo de avaliação.

A elaboração e atualização de diretrizes técnicas institucionais muito bem estruturadas, para a execução do setor de assuntos regulatórios e demais áreas contempladas, além da implementação de um cronograma de treinamento dos profissionais atuantes, seria um catalisador para a melhoria da qualidade das informações inseridas através dos documentos que integram os dossiês dos produtos. Isto visa mitigar as inconsistências técnicas relatadas pela OMS e, por conseguinte, aperfeiçoar o desempenho da Unidade, além de aumentar significativamente a probabilidade de obtenção de um parecer favorável acerca da análise dos mesmos, sempre considerando o atendimento as orientações de BPF da OMS.

A elaboração de um manual de orientação, conforme proposta de sumário (Apêndice 6), enfatizando a realização de atividades específicas em prol do cumprimento dos requisitos para obtenção da pré-qualificação de medicamentos da OMS, com atualização periódica e colaboração de outros LFOs e da ANVISA, seria um recurso interessante a ser adotado, pois auxiliaria na capacitação dos atores envolvidos, para identificação de óbices, bem como na dissolução de dúvidas.

Tais dispositivos de orientação seriam de extrema relevância, haja vista a carência de publicações e divulgação dos procedimentos necessários para a pré-qualificação de medicamentos pela OMS. Estes manuais poderiam, quando consultados, transmitir conhecimentos específicos e incentivar a reflexão e sugerir a adoção de ações sobre este tema, em atendimento à demandas de disponibilização de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia reconhecidos internacionalmente, para a subsistência da população mundial desprovida de assistência farmacêutica básica.

## 7 CONCLUSÃO

A garantia da qualidade de produtos farmacêuticos é um grande desafio para a saúde pública, particularmente à luz dos crescentes problemas de saúde característicos de regiões desprovidas de assistência farmacêutica. A qualidade dos produtos farmacêuticos tem sido uma preocupação da OMS desde a sua criação. A Assembléia Mundial da Saúde até hoje adota várias resoluções e, mais recentemente, na Estratégia de Medicamentos (Programa de Pré-Qualificação) da OMS 2001-2013, solicitou à Organização o desenvolvimento de padrões, recomendações e instrumentos globais, a fim de garantir a qualidade dos medicamentos, produzidos e comercializados nacionalmente ou internacionalmente.

Tais normas, padrões e diretrizes incluem orientações sobre: Boas Práticas de Fabricação, garantia da qualidade para aprovação regulatória, pré-qualificação de medicamentos e laboratórios, modelos de certificados para as atividades relacionadas com a qualidade, testes de controle de qualidade, novas especificações para inclusão em testes de série básicos e Farmacopéia Internacional, normas internacionais de referência para produtos químicos e o programa em Denominação Comum Internacional (DCI), que é usado para identificar cada substância farmacêutica ou IFA por um nome único e universalmente acessível.

Todos estes elementos devem ser utilizados pelas Autoridades Reguladoras Nacionais, fabricantes e outras partes interessadas. A necessidade de ampliar o acesso a medicamentos de qualidade com preços acessíveis para o tratamento do HIV/AIDS, tuberculose e malária em países em desenvolvimento, tem suscitado muitos desafios dentro do mundo farmacêutico. Estes desafios vêm em cima da realidade das Autoridades Reguladoras Nacionais, onde há uma capacidade variável de interpretar e aplicar normas, padrões e diretrizes, sobretudo em regulação e garantia de qualidade de produtos farmacêuticos existentes. Assim, a OMS busca trabalhar para fortalecer e promover normas, padrões e diretrizes internacionais para a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos.

O presente trabalho possibilitou evidenciar um alto grau de harmonização acerca dos tópicos/subtópicos comparados entre os Guias da OMS e a normatização nacional imposta pela ANVISA em BPF, o que demonstra uma

inserção da legislação nacional no contexto internacional, corroborando o alinhamento entre a ANVISA e OMS, no tocante ao cumprimento das BPF.

Sendo assim, conclui-se que a obtenção e manutenção da Certificação em BPF por parte do Órgão Regulador Nacional, bem como a gestão e a execução dos procedimentos necessários para pré-qualificação de medicamentos, conforme versa o Guia OMS - TRS n.º 961/2011, com ênfase no seu Anexo 10 e algumas orientações suplementares, representam os principais entraves para a obtenção da pré-qualificação, ou seja, do reconhecimento internacional do cumprimento das BPF junto à OMS. Entretanto, é possível a obtenção da pré-qualificação do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos/FIOCRUZ junto à OMS, a fim de torná-lo mais competitivo no cenário internacional e romper possíveis barreiras à exportação de seus produtos farmacêuticos, via organismos internacionais.

Dado o exposto, no caso de Farmanguinhos, atualmente como LFO detentor do CBPF concedido pela ANVISA, ou seja, alinhado às orientações de BPF da OMS, recomenda-se um aprimoramento contínuo da Gestão Institucional no âmbito técnico-científico da Organização, com ênfase em ações coordenadas de setores e equipes multidisciplinares, promovidas, coordenadas e avaliadas pelas Áreas de Qualidade e Regulatória. Tais iniciativas visam a consecução das atividades previstas e atendimento das diretrizes e princípios requeridos, em prol da inserção dos seus produtos no programa de pré-qualificação da OMS, possibilitando a disponibilização de medicamentos essenciais, que atendam aos padrões internacionais de qualidade, segurança e eficácia para o tratamento principalmente de doenças negligenciadas em países limitados a esse acesso.

## 8 REFERÊNCIAS

ALVES, R.B. Vigilância em saúde do trabalhador e promoção da saúde: Aproximações possíveis e desafios. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, n.º1, 2003.

ANTUNES, A. Prospecção tecnológica em fármacos e medicamentos: Rename. Rio de Janeiro: Fiocruz. (Projeto Inovação em Saúde, Oficina de Fármacos e Medicamentos), 15 de julho de 2004.

ANTUNES, A.; MAGALHÃES, J.L. Oportunidades em medicamentos genéricos para indústria farmacêutica. A indústria farmacêutica: políticas do Brasil no setor e o caso do laboratório público Farmanguinhos. Rio de Janeiro: Interciência, 2008.

ÁVILA, J. P. C. Políticas ativas para o desenvolvimento do setor farmacêutico brasileiro. Oportunidades e bases conceptuais para a sua formulação. Tese (Doutorado em Medicina Social) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

BARROS, E. M. Influência das Boas Práticas de Fabricação na efetividade da manufatura farmacêutica. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica. Campinas, SP. 2005. 146 p.

BASTOS, V.D. Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Doenças Negligenciadas. Perspectivas de Políticas Públicas. Revista do BNDES. Rio de Janeiro. v.13, n.º25, p. 269-298, 2006.

BENEDETTI, RLC. Contribuição dos Sistemas de Qualidade: Proposta de modelo de Gestão da Qualidade para Bio-Manguinhos/Fiocruz. Dissertação de Mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro, 2008. 148 p.

BOTET, Jordi. Boas Práticas em instalações e projetos farmacêuticos. Tradução e revisão Júlio R. do Amaral, Airton Wilge. São Paulo: RCN Editora, 2006. 306 p.

BUSS P.M; CARVALHEIRO J.R; CASAS C.P.R. Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e a Produção Pública de Medicamentos. In: Fiocruz, editor. Medicamentos no Brasil - Inovação e Acesso. Rio de Janeiro, 2008. p. 251-267.

BRASIL. Produção oficial de medicamentos: diagnóstico, limitações e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2003.

BRASIL. ANVISA. Resolução RDC n.º134, de 13/07/2001. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 16/07/2001. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/134\\_01rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/134_01rdc.htm). Acessado em junho de 2012.

BRASIL. ANVISA. Resolução RDC n.º210, de 04/08/2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 14/08/2003. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/210\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/210_03rdc.htm). Acessado em junho de 2012.

BRASIL. ANVISA. Resolução RDC n.º17, de 16 de abril de 2010. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RDC\\_N\\_17\\_anvisa.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RDC_N_17_anvisa.pdf). Acessado em junho de 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil. 2004 . Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/.../anvisa/manual\\_politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/.../anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf). Acessado em junho de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Seminário Produção Oficial de Medicamentos: Diagnóstico, Limitações e Perspectivas. Relatório Final, Brasília, DF, jul. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 843 de 02 de junho de 2005. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-843.htm>. Acessado em junho de 2012.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS n.º 16, de 6 de março de 1995. Acessado em junho de 2012. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/16\\_95.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/16_95.htm)

BRASIL. Lei n.º9.782. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, 1999. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm). Acessado em junho de 2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guias relacionados à Garantia da Qualidade. Brasília-DF, 2006.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de Validação de Sistemas Computadorizados. Brasília-DF, 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico. Brasília-DF, 2013.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia da Qualidade para Sistemas de Tratamento de Ar e Monitoramento Ambiental na Indústria Farmacêutica. Brasília-DF, 2013.

CANTO, A. P. A razão de ser do CGMP / BPF, Vol. 1: A conscientização, o querer fazer. São José dos Campos: Editora SPQ, 1999.

CARANDANG, D. Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil: estrutura, processo e resultados. Ministério da Saúde – Organização Pan-Americana de Saúde/ Organização Mundial de Saúde – OPAS/OMS. Brasília-DF, 2005.

COSTA, E. A.; COSTA, J. C. S.; FERREIRA, H., Farmanguinhos, a experiência na produção pública de medicamentos. In: BUSS, P. M.; CARVALHEIRO, J.R.; CASAS, C. P. R., Medicamentos no Brasil, inovação & acesso. 22.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. p. 269-280.

EDUARDO, M.B.P.; MIRANDA, I.C.S., Saúde & Cidadania – Vigilância Sanitária, Instituto para o Desenvolvimento da Saúde – IDS. Núcleo de Assistência Médico-Hospitalar, São Paulo, 1998.

ESTEVES, V.S.D. Da Invenção à Inovação: Gestão de processo de desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. Dissertação de Mestrado em Política e Gestão de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro, RJ. 2009. 111 p.

FARMANGUINHOS/FIOCRUZ. Farmanguinhos - Instituto de Tecnologia em Fármacos. 2013. Disponível em: [http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com\\_content&view=article&id=664:antimalarico-na-lista-da-oms&catid=53:outras-noticias&Itemid=94](http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=664:antimalarico-na-lista-da-oms&catid=53:outras-noticias&Itemid=94). Acessado em dezembro de 2013.

FARMANGUINHOS/FIOCRUZ. Farmanguinhos - Instituto de Tecnologia em Fármacos. 2013. Disponível em: [http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com\\_content&view=article&id=733:equipe-de-farmanguinhos-visita-fabrica-de-medicamentos-em-maputo&catid=53:outras-noticias&Itemid=94](http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=733:equipe-de-farmanguinhos-visita-fabrica-de-medicamentos-em-maputo&catid=53:outras-noticias&Itemid=94). Acessado em dezembro de 2013.

FARMANGUINHOS/FIOCRUZ. Farmanguinhos - Instituto de Tecnologia em Fármacos. 2014. Disponível em: [http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com\\_content&view=article&id=752&catid=53&Itemid=94](http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=752&catid=53&Itemid=94). Acessado em janeiro de 2014.

FILHO, W.R.P; BARROCO, R. - Gestão da qualidade na indústria farmacêutica. In: OLIVEIRA, O.J. (org.) Gestão da qualidade: tópicos avançados. São Paulo: Thomson, cap.15. p.211-215, 2004.

FIOCCHI, C.C.; MIGUEL, P.A.M. As dificuldades para a implantação da qualidade baseado nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: um estudo exploratório. XXIII Encontro Nacional de Engenharia de Produção - Ouro Preto, MG, Brasil, 21 - 24 out. 2003.

FRENKEL, J. Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: impactos das zonas livres de comércio (Cadeia: Farmacêutica). Campinas: IE/NEIT/Unicamp/MCT/Finep, 2002.

GADELHA, C. A.; G.; QUENTAL, C.; FIALHO, B. C., Saúde e inovação: Uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. Cadernos de Saúde Pública, v.19, n.º1, Rio de Janeiro, RJ, jan./fev. 2003.

GADELHA, P. O papel estratégico da Fiocruz no contexto da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Cadernos de Saúde Pública, vol.25, n.º7, p.1436-1437, 2009.

GADELHA, P. FIOCRUZ: 110 anos de serviços prestados a Brasil. Revista Biomédica, v.21, n.º2, p.109-116, 2010.

HASENCLEVER L. Diagnóstico da indústria farmacêutica brasileira. Brasília: Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura/Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.

HOIRISCH, C. Licença compulsória para medicamentos como política pública: O caso do antirretroviral Efavirenz. Tese (Mestrado Executivo em Gestão Empresarial) - Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas da Fundação Getúlio Vargas. Rio de Janeiro, RJ. 2010. 184 p.

IMMEL, B.K. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. Pharmaceutical Technology North America, v. 25, n.º7, p. 44-49. 2001.

LABOISSIÈRE, P. OMS aprova qualidade de vacinas brasileiras, mas faz algumas recomendações. Disponível em <http://agencia-brasil.jusbrasil.com.br/noticias/147614/> de 17/08/2008. Acessado em novembro de 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Farmanguinhos: Remédio para o Brasil. Fundação Oswaldo Cruz – Farmanguinhos, 2002.

MORETTO, R.H. Garantia da qualidade coordena Boas Práticas de Fabricação nas indústrias. Revista Controle de Contaminação, ano 5, n.º36, p. 12-23, 2002.

MORETTO, L. D. Gerenciamento da produção para farmacêuticos, São Paulo: RCN, 2004, p.244-245.

OLIVEIRA, E. A.; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J. A produção pública de medicamentos no Brasil: Uma visão geral. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 22 (11): p.2379-2389, nov. 2006.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. 2013. Disponível em: <http://www.opas.org.br>. Acessado em novembro de 2013.

PEREIRA, M. G. Epidemiologia, teoria e prática, 6.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002.



PEREIRA, M. A. C. Perfil da Indústria Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, UFRGS, 2002.

PINHEIRO, A.A.; SIANI, A.C.; GUILHERMINO, J.F; HENRIQUES, M.G.M.O; QUENTAL, C.M; PIZARRO, A.P.B. Metodologia para gerenciar projetos de pesquisa e desenvolvimento com foco em produtos: Uma proposta. RAP Rio de Janeiro 40(3): p.457-78, Maio/Jun. 2006.

REIS, M. A. Remédio para o Brasil: Ministério da Saúde/Fundação Oswaldo Cruz/Farmanguinhos. Rio de Janeiro: Fiocruz/ENSP, 2002.

ROSSI, P.E. Análise das estratégias competitivas na indústria farmacêutica. Sorocaba. Dissertação de Mestrado em Engenharia de Produção, Universidade Federal de São Paulo, São Carlos, 2001.

SCHAURICH, A.P. Qualificação de Fornecedores para o sistema público de produção de medicamentos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

VIEIRA, V. M. M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: Estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. Revista Economia e Gestão da PUC, v.6, n.º13, Minas Gerais, 2006.

VIEIRA, V. M. M. Competências para inovar no setor farmacêutico: o caso da Fundação Oswaldo Cruz e de seu Instituto Tecnológico em Fármacos / Farmanguinhos. 2005. 239 f. Tese (Doutorado em Política Científica e Tecnológica) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Technical Report Series, n.º908, 2003. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of pharmaceutical products for purchase by United Nations agencies, Annex 08.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, Second updated edition. Good manufacturing practices and Inspection. Geneva, World Health Organization, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Technical Report Series, n.º961, 2011. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles and essential elements, Annex 03.

WORLD WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Technical Report Series, n.º961, 2011. Procedure for prequalification of pharmaceutical products, Annex 10.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Prequalification of Medicines Programme. WHO Drug Information Vol. 25, n.º3, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Technical Report Series, n.º978, 2013. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies, Annex 06.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prequalification of Medicines Programme. Disponível em: <http://www.who.int/prequal>. Acessado em novembro de 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prequalification of Medicines Programme. Disponível em: <http://apps.who.int/prequal/default.htm>. Acessado em novembro de 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prequalification of medicines by WHO. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs278/en/>. Acessado em dezembro de 2013.

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA)**

OMS	ANVISA
<b>I - Subtópico: Garantia da Qualidade / Requisitos técnicos</b>	
1. Os medicamentos sejam planejados e desenvolvidos de forma que sejam consideradas as exigências de BPF e as operações de produção e controle sejam claramente especificadas em documento formalmente.	<b>RDC 17/2010</b>
2. As responsabilidades de gestão sejam claramente especificadas nas descrições dos cargos.	<b>RDC 17/2010</b>
3. Sejam tomadas providências para a fabricação, distribuição e uso correto de matérias-primas e materiais de embalagem.	<b>RDC 17/2010</b>
4. Sejam realizados todos os controles necessários nas matérias- primas, produtos intermediários e produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações.	<b>RDC 17/2010</b>
5. O produto terminado seja corretamente processado e conferido em consonância com os procedimentos definidos.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes que os responsáveis tenham se certificado de que cada lote de produção tenha sido produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos.	<b>RDC 17/2010</b>
7. Sejam fornecidas instruções e tomadas às providências necessárias para garantir que os medicamentos sejam armazenados pelo fabricante, distribuídos e subseqüentemente manuseados, de forma que a qualidade seja mantida por todo o prazo de validade.	<b>RDC 17/2010</b>
8. Haja um procedimento de autoinspeção e/ ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade.	<b>RDC 17/2010</b>
9. Os desvios sejam relatados, investigados e registrados e haja um sistema de controle de mudanças	<b>RDC 17/2010</b>
10. Sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de assegurar sua melhoria contínua.	<b>RDC 17/2010</b>
11. Haja um programa para Gerenciamento de Risco à Qualidade.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>II - Subtópico: Boas Práticas de Fabricação para medicamentos (BPF)/ Requisitos técnicos</b>	
1. Todos os processos de fabricação devam ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
2. Sejam realizadas as qualificações e validações necessárias.	RDC 17/2010
3. Sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo: (I) pessoal qualificado e devidamente treinado; (II) instalações e espaço adequados e identificados; (III) equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados; (IV) materiais, recipientes e rótulos apropriados; (V) procedimentos e instruções aprovados e vigentes; (VI) armazenamento e transporte adequados; e (VII) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo.	RDC 17/2010
4. Devam ser feitos registros (manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estejam em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados.	RDC 17/2010
5. Os registros referentes à fabricação e distribuição, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso.	RDC 17/2010
6. Esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua comercialização ou distribuição.	RDC 17/2010
7. As reclamações sobre produtos comercializados devam ser examinadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.	RDC 17/2010
<b>III - Subtópico: Sanitização e higiene / Requisitos técnicos</b>	
1. A fabricação de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene e devem ser observados em todas as suas etapas. As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e utensílios, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.	RDC 17/2010
<b>IV - Subtópico: Qualificação e validação / Requisitos técnicos</b>	
1. Os itens do programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser documentados em um plano mestre de validação.	RDC 17/2010

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>2. A qualificação e a validação devem estabelecer e fornecer evidências documentadas de que:</p> <p>(a) as instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto ou QP);</p> <p>(b) as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação ou QI);</p> <p>(c) as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação ou QO); e</p> <p>(d) um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada em alguns casos de qualificação de desempenho ou QD).</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>7 Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, local, sistemas computadorizados, equipamentos ou processos, que possa afetar a qualidade do produto, direta ou indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>8 A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de acompanhamento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>9 O compromisso da manutenção da situação de qualificação/ validação deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual da qualidade ou plano mestre de validação.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>6. Relatórios de qualificação e validação contendo resultados e conclusões devem ser preparados e arquivados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>7. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizada.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>8. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p><b>V - Subtópico: Reclamações / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios da qualidade devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos. Devem ser adotadas as ações preventivas e corretivas, quando o desvio de qualidade for comprovado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
2. Deve ser designada pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas. Se a pessoa designada não for o responsável técnico, este deve estar ciente de qualquer reclamação, investigação ou recolhimento.	<b>RDC 17/2010</b>
3. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas em caso de reclamação relacionada a possíveis desvios de qualidade de um produto, incluindo a necessidade de realizar um possível recolhimento. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ser envolvida na investigação do desvio em questão que deve ser registrada e referenciada nos registros do lote correspondente.	<b>RDC 17/2010</b>
4. Deve ser dada atenção especial a reclamações decorrentes de possíveis falsificações ou cargas roubadas.	<b>RDC 17/2010</b>
5. Se for detectado um desvio da qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de desvio em determinado lote, deve ser levada em consideração a possibilidade de que outros lotes apresentem o mesmo problema e, portanto, esses devem ser verificados. Se outros lotes contiverem produto reincorporado do lote com desvio, esses devem ser especialmente investigados.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Sempre que necessário, medidas apropriadas de acompanhamento, incluindo possivelmente o recolhimento de produtos, deve ser tomada após a investigação e a avaliação da reclamação.	<b>RDC 17/2010</b>
7. Os registros de reclamações devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar quaisquer indícios de problemas específicos ou recorrentes, que exijam maior atenção e possam justificar o recolhimento dos produtos comercializados.	<b>RDC 17/2010</b>
8. As Autoridades Sanitárias competentes devem ser informadas pelo fabricante ou detentor do registro quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabricação, deterioração de produto, roubo de carga ou quando estiver sendo investigado qualquer outro problema que tenha impacto na qualidade do produto.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>VI - Subtópico: Recolhimento de produtos / Requisitos técnicos</b>	
1. Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado os produtos que apresentem desvios da qualidade ou que estejam sob suspeita.	<b>RDC 17/2010</b>
2. Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento do produto no mercado.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
3. Deve existir procedimento escrito que descreva a armazenagem de produtos recolhidos em uma área segura e separada, enquanto se decide sobre seu destino.	RDC 17/2010
4. Todas as Autoridades Sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado devem ser imediatamente informadas sobre qualquer intenção de recolhimento de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio da qualidade.	RDC 17/2010
5. Os registros de distribuição de lotes devem estar prontamente disponíveis e devem conter informações suficientes sobre distribuidores e clientes diretos, incluindo os produtos exportados, as amostras para ensaios clínicos e as amostras médicas.	RDC 17/2010
6. O progresso do processo de recolhimento deve ser monitorado e registrado. Deve ser emitido um relatório final, incluindo uma reconciliação entre as quantidades distribuídas e recolhidas dos produtos, de acordo com a legislação sanitária vigente. A efetividade das providências de recolhimento deve ser testada e avaliada periodicamente.	RDC 17/2010
<b>VII- Subtópico: Contrato de produção e/ou análise/ Requisitos técnicos</b>	
1. Os contratos de produção e/ou análise devem ser claramente definidos, acordados e controlados de acordo com o registro do produto, de forma a evitar interpretações errôneas que possam resultar em um produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória.	RDC 17/2010
2. O contrato deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.	RDC 17/2010
3. No caso de contrato de análise, a aprovação final para liberação do produto para comercialização deve ser realizada pela pessoa por pessoa autorizada.	RDC 17/2010
4. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, processo ou ensaios que possam colocar em risco as instalações, os equipamentos, o pessoal, os materiais ou outros produtos.	RDC 17/2010
5. O contratante deve assegurar que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado cumpram com suas especificações e que esses sejam liberados pela pessoa por pessoa autorizada.	RDC 17/2010
6. O contratado deve possuir instalações, equipamentos, conhecimentos, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço. A contratação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricar.	RDC 17/2010

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
7. É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato.	<b>RDC 17/2010</b>
8. O contratado deve abster-se de qualquer atividade que possa afetar de forma negativa a qualidade do produto fabricado e/ ou analisado para o contratante.	<b>RDC 17/2010</b>
9. O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa por pessoa autorizada, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.	<b>RDC 17/2010</b>
10. Os aspectos técnicos do contrato devem ser estabelecidos por pessoas competentes, com conhecimento adequado em tecnologia farmacêutica, controle de qualidade e BPF.	<b>RDC 17/2010</b>
11. O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaios de controle e liberação dos materiais, pela produção e pela realização dos controles de qualidade, incluindo os controles em processo, assim como a responsabilidade pela amostragem. No caso do contrato de análise, o contrato deve indicar ou não se o contratado deve coletar as amostras nas instalações do fabricante.	<b>RDC 17/2010</b>
12. Os registros de produção, de análise e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos pelo contratante ou estarem disponíveis. Quaisquer registros relevantes para avaliação da qualidade de um produto objeto de reclamações ou de suspeita de desvios devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos sobre desvios/recolhimento do contratante.	<b>RDC 17/2010</b>
13. O contrato deve descrever o gerenciamento de matérias-primas, produtos intermediários, a granel e terminados, caso sejam reprovados. O contrato deve descrever também o procedimento a ser seguido caso a análise contratada demonstre que o produto testado deva ser reprovado	<b>RDC 17/2010</b>
<b>VIII - Subtópico: Autoinspeção e auditorias de qualidade/ Requisitos técnicos</b>	
1. A autoinspeção deve avaliar o cumprimento das BPF por parte do fabricante. As autoinspeções devem ser realizadas de forma rotineira e podem ser realizadas também em ocasiões especiais, como por exemplo, no caso de recolhimentos, rejeições repetidas de produtos, ou antes, de uma inspeção a ser realizada por uma autoridade sanitária. Todas as ações corretivas devem ser implementadas. O procedimento de autoinspeção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento.	<b>RDC 17/2010</b>



**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>2. Deve ser estabelecido procedimento escrito para a autoinspeção.</p> <p>O procedimento pode incluir questionários sobre requisitos de BPF abrangendo pelo menos os seguintes aspectos: pessoal; instalações, incluindo vestiários; manutenção de prédios e equipamentos; armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e produtos terminados; equipamentos; produção e controles em processo; controle de qualidade; documentação; sanitização e higiene; programas de validação e revalidação; calibração de instrumentos ou sistemas de medição; procedimentos de recolhimento; gerenciamento de reclamações; controle de rótulos; resultados de autoinspeções anteriores e quaisquer medidas corretivas tomadas; sistemas computadorizados relevantes às Boas Práticas de Fabricação; transporte de medicamentos e intermediários; e gerenciamento de resíduos.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>3. Deve ser nomeada uma equipe para conduzir a autoinspeção, formada por profissionais qualificados, especialistas em suas próprias áreas de atuação e familiarizados com as BPF. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>4. Deve ser elaborado um relatório após o término de uma autoinspeção, que deve incluir:</p> <p>(a) resultados da autoinspeção;</p> <p>(b) avaliação e conclusões; e</p> <p>(c) ações corretivas recomendadas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>5. A complementação da autoinspeção com auditorias da qualidade pode ser necessária. A auditoria da qualidade consiste no exame e na avaliação de todo ou parte de determinado sistema da qualidade, com o objetivo específico de aperfeiçoá-lo. Em geral, é realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipe designada pela gerência para tal finalidade. As auditorias podem ser estendidas aos fornecedores e aos contratados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>6. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
<p>7. Antes dos fornecedores serem incluídos na lista de fornecedores qualificados, esses devem ser avaliados seguindo procedimento ou programa previamente definido. A avaliação deve incluir o atendimento aos requisitos legais, bem como considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos. Quando necessária a realização de auditorias, essas devem comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos padrões das BPF.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<b>IX - Subtópico: Pessoal / Requisitos técnicos</b>	
<p>1. Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável. Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em documentos formalmente aprovados e devem ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>2. Todos os funcionários em cargos de responsabilidade devem ter suas atribuições específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las. Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que possuam o nível de qualificação satisfatório. Não deve haver faltas ou sobreposições não justificáveis nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF. A empresa deve possuir um organograma.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>3. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, de acordo com as necessidades.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>4. Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade. O pessoal que não trabalha nessas áreas não deve usá-las como passagem para outras áreas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>5. Os cargos chave devem ser ocupados por pessoas que trabalham em tempo integral. O pessoal chave inclui os responsáveis por produção, garantia da qualidade, controle de qualidade e o responsável técnico. Os responsáveis pela produção e controle de qualidade devem ser independentes entre si. Pode ser necessário delegar algumas das funções. Entretanto, a responsabilidade não pode ser delegada.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>6. O pessoal chave responsável pela produção, garantia da qualidade e controle de qualidade de medicamentos deve possuir experiência prática e a qualificação exigida pela legislação nacional.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>7. O Responsável Técnico deve assegurar o cumprimento das exigências técnicas e regulatórias relativas à qualidade dos produtos terminados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>8. O Responsável Técnico deve também estar envolvido em outras atividades, incluindo as seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) implementação e, quando necessário, estabelecimento do sistema da qualidade;</li> <li>(b) participação no desenvolvimento do manual de qualidade da empresa;</li> <li>(c) supervisão de auditorias internas regulares ou autoinspeções;</li> <li>(d) supervisão do departamento de controle da qualidade;</li> <li>(e) participação em auditorias externas (auditorias de fornecedores); e</li> <li>(f) participação em programas de validação.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>9. A liberação de um lote ou produto terminado pode ser delegada a uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual irá liberar o produto de acordo com os procedimentos aprovados. Isto é normalmente feito pela garantia da qualidade, por meio da revisão da documentação do lote.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>10. A pessoa designada para aprovação e liberação de um lote deve sempre assegurar que os seguintes requisitos foram cumpridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) o lote foi fabricado de acordo com o registro do produto e os princípios e diretrizes de BPF foram seguidos;</li> <li>(b) os processos de fabricação e controle foram validados;</li> <li>(c) todas as verificações e testes necessários foram realizados, consideradas as condições e registros de fabricação;</li> <li>(d) mudanças planejadas, desvios na fabricação ou no controle de qualidade foram notificados e investigados antes da liberação.</li> <li>(e) quaisquer medidas adicionais de amostragem, inspeção, testes e verificações foram realizadas ou iniciadas, para atender às mudanças planejadas ou aos desvios encontrados;</li> <li>(f) toda documentação necessária de produção e controle de qualidade foi concluída e aprovada pelos respectivos responsáveis;</li> <li>(g) auditorias, autoinspeções e verificações pontuais apropriadas foram realizadas por equipes experientes e treinadas;</li> <li>(h) que o responsável pelo controle de qualidade atestou o cumprimento integral das especificações; e</li> <li>(i) os fatores relevantes foram considerados, incluindo os não especificamente associados ao lote de produção sob revisão.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais 108**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
<b>X - Subtópico: Treinamento / Requisitos técnicos</b>	
<p>1. O fabricante deve treinar as pessoas envolvidas com as atividades de produção, controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto. Devem estar disponíveis os programas aprovados de treinamento e devem ser mantidos os registros de treinamento.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
<p>2. O pessoal que trabalha em áreas limpas, em áreas onde há risco de contaminação e ainda áreas de manipulação de materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber treinamento específico.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
<p>3. Visitantes ou pessoal não treinado preferencialmente não devem adentrar as áreas de produção e controle de qualidade. Caso a entrada seja inevitável, os visitantes ou pessoal não treinado devem receber informações relevantes previamente, em particular sobre higiene pessoal, bem como sobre a utilização de vestimenta de proteção apropriada, devendo ser acompanhados por profissional designado.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
<p>4. As equipes de consultores e de contratados devem ser qualificadas para os serviços de treinamento que prestam. Devem ser incluídas evidências da qualificação nos registros de treinamento.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
<b>XI- Subtópico: Higiene pessoal / Requisitos técnicos</b>	
<p>1. Todo o pessoal deve ser submetido a exames periódicos de saúde, incluindo os de admissão e de demissão. Os funcionários que conduzem inspeções visuais também devem ser submetidos a exames de acuidade visual periodicamente.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
<p>2. As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa a qualidade dos produtos não devem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel ou produtos terminados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
<p>3. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
<p>4. Todo o pessoal deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal. Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem ser instruídas a lavarem suas mãos adequadamente antes de entrarem nas áreas de produção. Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel.</p>	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais 109**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
5. Os funcionários devem usar vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação. Os uniformes, caso sejam reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes fechados até que sejam lavados e quando for o caso, desinfetados ou esterilizados.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.	<b>RDC 17/2010</b>
7. É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais no laboratório de controle de qualidade, nas áreas de produção e armazenamento, ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>XII- Subtópico: Instalações / Requisitos técnicos</b>	
1. As instalações devem ser localizadas, planejadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem realizadas.	<b>RDC 17/2010</b>
2. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.	<b>RDC 17/2010</b>
3. Devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza quando houver dispersão de pós, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura, processamento e embalagem de pós.	<b>RDC 17/2010</b>
4. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos. Devem ser mantidos registros das limpezas.	<b>RDC 17/2010</b>
5. O fornecimento de energia elétrica, a iluminação, a temperatura, a umidade e a ventilação das instalações devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente a qualidade dos medicamentos durante os processos de fabricação ou o funcionamento adequado dos equipamentos.	<b>RDC 17/2010</b>
6. As instalações devem ser planejadas e equipadas de forma a oferecer a máxima proteção contra a entrada de insetos, pássaros ou outros animais. Deve haver um procedimento para controle de pragas e roedores.	<b>RDC 17/2010</b>

**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
7. As instalações devem ser planejadas para garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal.	<b>RDC 17/2010</b>
8. As salas de descanso e refeitórios devem ser separados das áreas de fabricação e controle. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção ou armazenamento.	<b>RDC 17/2010</b>
9. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção. Se as ferramentas e peças de reposição forem mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em salas ou armários reservados para este fim.	<b>RDC 17/2010</b>
10. O biotério deve ser isolado das demais áreas, possuir entrada separada e sistema de ventilação exclusivo.	<b>RDC 17/2010</b>
11. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados, em condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido, com a separação apropriada.	<b>RDC 17/2010</b>
12. As áreas de armazenamento devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas, controladas, monitoradas e registradas.	<b>RDC 17/2010</b>
13. As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.	<b>RDC 17/2010</b>
14. Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento. A área deve ser claramente demarcada e o acesso à mesma somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas. Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.	<b>RDC 17/2010</b>
15. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área identificada e isolada fisicamente.	<b>RDC 17/2010</b>
16. Materiais altamente ativos e radioativos, narcóticos, outros medicamentos perigosos e substâncias que apresentam riscos especiais de abuso, incêndio ou explosão devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas.	<b>RDC 17/2010</b>
17. Deve ser dada atenção especial à amostragem e ao armazenamento seguro dos materiais de embalagem impressos, por serem considerados críticos à qualidade dos medicamentos quanto a sua rotulagem.	<b>RDC 17/2010</b>

**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
18. As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo ser específicas e projetadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado que evite a contaminação cruzada.	<b>RDC 17/2010</b>
19. Deve haver uma área específica para amostragem de matérias-primas. A amostragem deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.	<b>RDC 17/2010</b>
20. Devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de determinados medicamentos, tais como certas preparações biológicas (ex. microorganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. penicilinas) de forma a minimizar o risco de danos graves à saúde devido à contaminação cruzada. A produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos, certos hormônios, substâncias citotóxicas deve ser realizada em áreas segregadas. Em casos excepcionais, o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações pode ser aceito, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as validações necessárias (incluindo validação de limpeza).	<b>RDC 17/2010</b>
21. As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.	<b>RDC 17/2010</b>
22. As áreas de produção, incluindo as de armazenamento de materiais em processo, devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes medicamentos ou seus componentes, evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errônea de qualquer etapa de fabricação ou controle.	<b>RDC 17/2010</b>
23. Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não libere partículas.	<b>RDC 17/2010</b>
24. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.	<b>RDC 17/2010</b>
25. Os ralos devem ser de tamanho adequado, instalados de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gases e mantidos fechados quando não estiverem em uso. Deve ser evitada a instalação de canaletas abertas; se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
26. As áreas de produção devem possuir sistema de tratamento de ar (para evitar contaminação e contaminação cruzada, controle de temperatura e umidade, quando necessário) adequado aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo, a fim de assegurar o cumprimento das especificações.	<b>RDC 17/2010</b>
27. As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser especificamente planejadas e construídas de forma a evitar misturas ou contaminação cruzada.	<b>RDC 17/2010</b>
28. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais.	<b>RDC 17/2010</b>
29. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção. As áreas em que são empregados ensaios biológicos, microbiológicos ou de radioisótopos devem ser separadas umas das outras.	<b>RDC 17/2010</b>
30. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser adequados às operações que se destinam. Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada. Deve haver espaço para armazenamento adequado de amostras, padrões de referência (se necessário, com refrigeração), solventes, reagentes e registros.	<b>RDC 17/2010</b>
31. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos, biológicos ou com radioisótopos devem ser independentes e separadas e contar com instalações independentes, especialmente o sistema de ar.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>XIII- Subtópico: Equipamentos / Requisitos técnicos</b>	
1. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma que sejam compatíveis com as operações a serem realizadas. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros, permitirem limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira ou sujeira e, em geral, qualquer efeito negativo na qualidade dos produtos.	<b>RDC 17/2010</b>
2. A tubulação fixa deve ser claramente identificada, conforme legislação vigente, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo. Deve-se dar preferência ao uso de conexões ou adaptadores não-intercambiáveis para gases e líquidos perigosos.	<b>RDC 17/2010</b>
3. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem possuir a faixa de trabalho e a precisão requeridas, devendo ser periodicamente calibrados.	<b>RDC 17/2010</b>
4. Os equipamentos de produção devem ser limpos, conforme procedimentos de limpeza aprovados e validados, quando couber.	<b>RDC 17/2010</b>



**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
5. Os equipamentos e instrumentos analíticos devem ser adequados aos métodos realizados.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Os equipamentos de lavagem, limpeza e secagem devem ser escolhidos e utilizados de forma a não representar uma fonte de contaminação.	<b>RDC 17/2010</b>
7. Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar quaisquer riscos para os produtos. As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorvivas de forma a interferir na qualidade do produto.	<b>RDC 17/2010</b>
8. Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade. Quando não for possível, o equipamento em desuso ou com defeito deve estar devidamente identificado para evitar seu uso.	<b>RDC 17/2010</b>
9. Equipamentos fechados devem ser utilizados sempre que apropriado. Quando são utilizados equipamentos abertos, ou quando são abertos durante qualquer operação, devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação.	<b>RDC 17/2010</b>
10. Os equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com procedimentos de limpeza validados para evitar a contaminação cruzada.	<b>RDC 17/2010</b>
11. Devem ser mantidos os desenhos atualizados dos equipamentos e dos sistemas de suporte críticos.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>XIV- Subtópico: Materiais/ Requisitos técnicos</b>	
1. Nenhum material utilizado em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controle de pragas deve entrar em contato direto com o produto. Quando possível, deve-se utilizar graxas como a comestível, para minimizar riscos a saúde. Os materiais devem ser de qualidade apropriada a fim de minimizar os riscos à saúde.	<b>RDC 17/2010</b>
2. Todos os materiais de entrada e os produtos terminados devem ser colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou comercialização.	<b>RDC 17/2010</b>
3. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante, de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do estoque, obedecendo à regra primeiro que expira, primeiro que sai.	<b>RDC 17/2010</b>
4. A água utilizada na fabricação de produtos farmacêuticos deve ser adequada para o uso a que se pretende.	<b>RDC 17/2010</b>
5. A aquisição de matérias-primas deve ser realizada por uma equipe qualificada e treinada.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>6. As matérias-primas devem ser adquiridas somente de fornecedores aprovados pela empresa, preferencialmente, diretamente do produtor. As especificações estabelecidas pelo fabricante relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores. Todos os aspectos da produção e do controle das matérias-primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser discutidos entre o fabricante e os fornecedores.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>7. Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto à integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>8. Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido. Os recipientes devem ser limpos e rotulados com as informações necessárias. Quando forem utilizados rótulos de identificação interna, esses devem ser anexados aos recipientes de forma que as informações originais sejam mantidas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>9. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados, relatados ao departamento de controle de qualidade e investigados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>10. Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser individualmente amostrado, analisado e liberado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>11. As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas. Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;</li> <li>(b) nome do fabricante e respectivo número de lote;</li> <li>(c) quando aplicável, número do lote atribuído pelo fornecedor e o número do lote dado pela empresa no momento do recebimento;</li> <li>(d) situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido); e</li> <li>(e) data de fabricação, data de reteste ou prazo de validade e quando aplicável, a data de reanálise.</li> </ul> <p>É permitida a identificação por sistema eletrônico validado. Assim, não é necessário constar as informações acima descritas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>12. Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras devem ser identificados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
13. Somente as matérias-primas liberadas pelo departamento de controle de qualidade e que estejam dentro do prazo previsto para sua utilização devem ser utilizadas.	<b>RDC 17/2010</b>
14. As matérias-primas devem ser manuseadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e corretamente identificados e devem ser conferidas por outro funcionário ou sistema automatizado de conferência, devendo ser mantidos os registros.	<b>RDC 17/2010</b>
15. Para cada produto, o seu peso ou volume deve ser verificado de forma independente e a verificação registrada.	<b>RDC 17/2010</b>
16. As matérias-primas pesadas ou medidas para cada lote de produção devem ser mantidas juntas e visivelmente identificadas.	<b>RDC 17/2010</b>
17. A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias-primas.	<b>RDC 17/2010</b>
18. Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado. Rótulos em bobinas devem ser utilizados sempre que possível. Rótulos fracionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas. Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.	<b>RDC 17/2010</b>
19. Cada lote de material de embalagem, incluindo material impresso, deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.	<b>RDC 17/2010</b>
20. Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias desatualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registrado.	<b>RDC 17/2010</b>
21. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.	<b>RDC 17/2010</b>
22. Os produtos intermediários e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições específicas determinadas para cada produto.	<b>RDC 17/2010</b>
23. Os produtos intermediários e produtos a granel adquiridos devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias primas.	<b>RDC 17/2010</b>
24. Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até sua liberação final. Após a liberação, os produtos terminados devem ser armazenados como estoque disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
25. Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas. Tais materiais e produtos podem ser devolvidos aos fornecedores ou, quando aplicável, reprocessados ou destruídos dentro de um prazo justificável e a ação adotada deve ser aprovada por pessoa designada e registrada.	<b>RDC 17/2010</b>
26. O reprocesso ou recuperação de produtos reprovados deve ser excepcional. Isto é permitido apenas se a qualidade do produto final não for afetada, as suas especificações forem atendidas e ainda se for realizado em consonância com um procedimento definido e autorizado após avaliação dos riscos envolvidos. Deve ser mantido registro do reprocesso ou da recuperação. Um lote reprocessado ou recuperado deve receber um novo número de lote.	<b>RDC 17/2010</b>
27. A introdução de lotes anteriores ou parte desses, em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto em uma etapa definida da fabricação deve ser autorizada previamente. Essa recuperação deve ser feita de acordo com um procedimento definido e registrada, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade.	<b>RDC 17/2010</b>
28. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto terminado que tenha sido reprocessado, ou que tenha sofrido incorporação, deve ser considerada pelo controle de qualidade.	<b>RDC 17/2010</b>
29. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja uma decisão sobre seu destino. A decisão deve ser tomada o mais rápido possível.	<b>RDC 17/2010</b>
30. Os produtos devolvidos devem ser destruídos, a menos que seja possível assegurar que sua qualidade continua satisfatória; nesses casos, podem ser considerados para revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas somente após avaliação crítica realizada pela área da qualidade, conforme procedimento escrito. Devem ser considerados na avaliação, a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde sua expedição. Em caso de dúvida sobre a qualidade, os produtos devolvidos não devem ser considerados adequados para nova expedição ou reutilização. Qualquer medida tomada deve ser registrada.	<b>RDC 17/2010</b>
31. Deve haver registros para o recebimento e a preparação de reagentes e meios de cultura, que devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos, apropriadamente rotulados e mantidos os registros da preparação. O rótulo deve indicar a concentração, a data de preparo, o fator de padronização, o prazo de validade, a data da próxima padronização e as condições de armazenamento. O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.	<b>RDC 17/2010</b>

**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
32. Devem ser feitos controles positivos, assim como negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura. O tamanho do inóculo utilizado nos controles positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.	<b>RDC 17/2010</b>
33. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem, e que só devem ser utilizados para o propósito descrito na respectiva monografia	<b>RDC 17/2010</b>
34. Os padrões de referência preparados pelo fabricante devem ser testados, aprovados e armazenados, como previsto nos compêndios oficiais. Eles devem ser mantidos sob a responsabilidade de uma pessoa autorizada, em uma área segura.	<b>RDC 17/2010</b>
35. Padrões secundários ou de trabalho podem ser estabelecidos mediante a aplicação de testes e verificações apropriadas em intervalos regulares para garantir a padronização.	<b>RDC 17/2010</b>
36. Os padrões de referência devem ser devidamente etiquetados com a identificação apropriada: (a) nome do material; (b) lote ou número de lote e número de controle; (c) data da preparação; (d) prazo de validade; (e) potência; (f) as condições de armazenagem.	<b>RDC 17/2010</b>
37. Todos os padrões de referência preparados devem ser padronizados contra um padrão de referência oficial, quando disponível, inicialmente, e posteriormente a intervalos regulares.	<b>RDC 17/2010</b>
38. Todos os padrões de referência devem ser armazenados e utilizados de uma forma que não prejudique a sua qualidade.	<b>RDC 17/2010</b>
39. Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser guardados em locais de acesso restrito, conforme exigido pela legislação nacional.	<b>RDC 17/2010</b>
40. O material residual não deve ser acumulado. Ele deve ser coletado em recipientes adequados, mantido em local específico e eliminado de forma segura em intervalos regulares e frequentes, de acordo com as normas sanitárias.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais  
(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<b>XV- Subtópico: Documentação/ Requisitos técnicos</b>	
1. A documentação deve constituir parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e estar relacionada com todos os aspectos das BPF e deve definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo.	<b>RDC 17/2010</b>
2. A documentação deve garantir que a pessoa designada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade e assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.	<b>RDC 17/2010</b>
3. Os documentos devem ser redigidos, revisados, aprovados e distribuídos somente a pessoas designadas. Devem atender a todas as etapas de fabricação autorizadas pelo registro e devem ser reunidos em uma única pasta ou separados.	<b>RDC 17/2010</b>
4. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias.	<b>RDC 17/2010</b>
5. O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo: o título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, precisa e correta. Deve ser disposto de forma ordenada e ser de fácil verificação. Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Os documentos devem ser regularmente revisados e atualizados. Quando determinado documento for revisado, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão obsoleta. Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo definido em procedimento.	<b>RDC 17/2010</b>
7. Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indelévels e com espaço suficiente.	<b>RDC 17/2010</b>
8. Toda alteração efetuada em qualquer documento deve ser assinada, datada e possibilitar a leitura da informação original. Quando for o caso, deve ser registrado o motivo da alteração.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais  
(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>9. Deve ser mantido registro de todas as ações efetuadas de tal forma que todas as atividades significativas referentes à fabricação de medicamentos possam ser rastreadas. Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>10. Os dados podem ser registrados por meio de sistema de processamento eletrônico, por meios fotográficos ou outros meios confiáveis. As fórmulas mestras/fórmulas padrão e os procedimentos operacionais padrão relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis e a exatidão dos dados registrados deve ser verificada. Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados contidos nos computadores. Deve haver registro das alterações realizadas. O acesso aos computadores deve ser restrito por senhas ou outros meios. A entrada de dados considerados críticos, quando inserida manualmente em um sistema, deve ser conferida por outra pessoa designada. Os registros eletrônicos dos dados dos lotes devem ser protegidos por meio de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outros meios. Durante o período de retenção, os dados devem estar prontamente disponíveis.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>11. A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e nos produtos deve ser clara, sem ambiguidade e em formato aprovado pela empresa, contendo os dados necessários. Podem ser utilizadas além do texto, cores diferenciadas que indiquem sua condição (em quarentena, aprovado, reprovado, limpo, dentre outras).</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p><b>12.</b> Todos os produtos terminados devem ser identificados, conforme exigido pela legislação nacional, tendo, no mínimo, as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) Nome do medicamento;</li> <li>(b) uma lista com as concentrações dos componentes da formulação;</li> <li>(c) o número do lote atribuído pelo fabricante;</li> <li>(d) as datas de fabricação e validade;</li> <li>(e) condições especiais de armazenamento e conservação ou precauções de manipulação que podem ser necessárias;</li> <li>(f) As instruções de uso e advertências e precauções que possam ser necessárias;</li> <li>(g) o nome e o endereço do fabricante ou a empresa ou responsável técnico pela colocação do produto no mercado.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
13. Os rótulos dos padrões de referência e/ou documentos que os acompanham devem indicar a potência ou concentração, a data de fabricação, a data em que o lacre foi aberto, as condições de armazenamento e, o prazo de validade e o número de controle.	
14. Os métodos de controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis.	<b>RDC 17/2010</b>
15. Todas as especificações de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos terminados devem estar devidamente autorizadas, assinadas e datadas, bem como mantidas pelo Controle de Qualidade ou Garantia da Qualidade. Devem ser realizados ensaios nos produtos intermediários e no produto a granel, quando couber. Devem também existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.	<b>RDC 17/2010</b>
16. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopéia nacional ou outros compêndios oficiais.	<b>RDC 17/2010</b>
17. As farmacopéias, os padrões de referência, as referências de espectrometria e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controle de qualidade.	<b>RDC 17/2010</b>
<p>18. As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos devem possuir uma descrição, incluindo no mínimo:</p> <p>(a) código interno de referência e nome conforme DCB, se houver; (b) referência da monografia farmacopéica, se houver; e (c) requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.</p> <p>Dependendo da prática adotada pela empresa, podem ser adicionados outros dados às especificações, tais como:</p> <p>(a) identificação do fornecedor e do produtor original dos materiais; (b) amostra do material impresso; (c) orientações sobre a amostragem, os testes de qualidade e as referências utilizada nos procedimentos de controle; (d) condições de armazenamento e as precauções; e (e) período máximo de armazenamento antes que seja realizada nova análise.</p> <p>Os materiais de embalagem devem atender às especificações dando ênfase a sua compatibilidade com os medicamentos. O material deve ser examinado em relação à presença de defeitos e marcas de identificação corretas.</p>	<b>RDC 17/2010</b>
19. Os documentos com a descrição dos procedimentos de ensaio de controle devem indicar a frequência de execução de ensaios de cada matéria-prima, conforme determinado por sua estabilidade.	<b>RDC 17/2010</b>



**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>20. As especificações dos produtos intermediários e a granel devem ser avaliadas. Essas especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos terminados, como apropriado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>21. As especificações para produtos terminados devem incluir:</p> <p>(a) nome genérico do produto e marca ou denominação comercial, quando for o caso; (b) nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com suas respectivas DCB; (c) fórmula ou referência à mesma; (d) forma farmacêutica e detalhes de embalagem; (e) referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle; (f) requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação; (g) condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso; e (h) prazo de validade.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>22. Deve existir uma fórmula mestra/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado que deve incluir:</p> <p>(a) o nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;</p> <p>(b) descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;</p> <p>(c) lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB)</p> <p>(d) declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;</p> <p>(e) indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;</p> <p>(f) os métodos (ou referência a eles) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;</p> <p>(g) instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção;</p> <p>(h) instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;</p> <p>(i) exigências relativas ao acondicionamento dos produtos; e</p> <p>(j) quaisquer precauções especiais a serem observadas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>23. Devem ser mantidos registros da produção de cada lote. Os registros devem se basear na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso, evitando erros de transcrição. Um registro do processamento do lote deve ser mantido para cada lote processado. Este deve basear-se nas partes relevantes das especificações atualmente aprovados no registro. O método de preparação de tais registros devem ser elaborados para evitar erros.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>24. Deve haver instruções quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem, incluindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) nome do produto;</li> <li>(b) descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração e via de administração, quando for o caso;</li> <li>(c) tamanho da embalagem, expresso em número, peso ou volume do produto contido no recipiente final;</li> <li>(d) listagem completa de todo material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;</li> <li>(e) amostra ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde o número do lote do produto e sua data de vencimento devem ser impressos ou gravados;</li> <li>(f) precauções especiais, tais como a verificação dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;</li> <li>(g) descrição das operações de embalagem e dos equipamentos a serem utilizados; e</li> <li>(h) detalhes dos controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os critérios de aceitação.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>25. Devem ser mantidos registros da embalagem de cada lote ou parte de lote, de acordo com as instruções de embalagem. Os registros devem ser preparados de forma a evitar erros de transcrição.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>26. Antes do início de qualquer operação de embalagem, deve ser verificado se os equipamentos e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planejadas, e que o equipamento está limpo e adequado para uso. Tais verificações devem ser registradas</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>27. Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis. Deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso. Tais verificações devem ser registradas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>28. Durante o processo de produção, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação. Os registros da execução de tais etapas devem ser devidamente datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica e ratificados pelo supervisor da área. Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) nome do produto e número do lote que estiver sendo fabricado;</li> <li>(b) datas e horários de início e término das principais etapas intermediárias de produção; nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;</li> <li>(c) identificação do(s) operador(es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da (s) pessoa (s) que verifica (m) cada uma dessas operações; número dos lotes e/ou o número de controle analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;</li> <li>(d) qualquer operação ou evento relevante observado na produção e os principais equipamentos utilizados;</li> <li>(e) controles em processo realizados, a identificação da (s) pessoa (s) que os tenha (m) executado e os resultados obtidos;</li> <li>(f) quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da produção (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado; e observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de fabricação ou instruções de produção.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>29. Os Procedimentos Operacionais Padrão e os registros associados a possíveis ações adotadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis quanto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) montagem e qualificação de equipamentos, aparato analítico e calibração;</li> <li>(b) manutenção, limpeza e sanitização;</li> <li>(c) pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;</li> <li>(d) monitoramento ambiental;</li> <li>(e) controle de pragas;</li> <li>(f) reclamações, recolhimentos; e devoluções.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação

OMS	ANVISA
<p>30. Durante o processo de embalagem, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação. Os registros da execução de cada etapa devem ser datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica e ratificados pelo supervisor da área. Os registros devem conter pelo menos as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) o nome do produto, o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planejada de produto terminado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação; a(s) data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;</li> <li>(b) o nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem; a identificação dos operadores nas etapas principais;</li> <li>(c) verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo; detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos, às linhas de embalagem utilizadas e, quando necessário, as instruções e registros relativos ao armazenamento de produtos não embalados;</li> <li>(d) amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo amostras contendo a aprovação para a impressão e verificação regular (quando apropriado), contendo o número de lote, a data de fabricação, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;</li> <li>(e) observações sobre quaisquer problemas especiais, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções de embalagem, com autorização por escrito da pessoa designada; as quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação, e produtos a granel entregues para serem embalados; e</li> <li>(f) as quantidades de todos os materiais utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>31. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão e registros para o recebimento de matéria-prima e de materiais de embalagem primária e material impresso. Os registros dos recebimentos devem incluir, no mínimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes, a quantidade total e o número de recipientes recebidos;</li> <li>(b) denominação interna e/ou código do material;</li> <li>(c) a data do recebimento, o nome do fornecedor e do nome do fabricante;</li> <li>(d) o lote do fabricante, o número atribuído ao lote após o recebimento; e qualquer comentário (por exemplo, o estado dos recipientes).</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais  
(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
32. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para a identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e liberados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).	<b>RDC 17/2010</b>
33. Os Procedimentos Operacionais Padrão devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento (por exemplo, utilização, calibração, limpeza, manutenção) e colocados próximos aos equipamentos.	<b>RDC 17/2010</b>
34. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para amostragem e ser definida a área responsável e as pessoas designadas pela coleta de amostras.	<b>RDC 17/2010</b>
35. As instruções de amostragem devem incluir: (a) o método e o plano de amostragem; (b) os equipamentos a serem utilizados; (c) quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer comprometimento em sua qualidade; (d) a(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) coletadas(s); (e) instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra; (f) tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, rotulagem, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não; e (g) quaisquer precauções a serem observadas, principalmente quanto à amostragem de material estéril ou nocivo.	<b>RDC 17/2010</b>
36. Deve haver um Procedimento Operacional Padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado com um número de lote específico e que assegure a rastreabilidade durante todas as etapas de produção, incluindo embalagem.	<b>RDC 17/2010</b>
37. O Procedimento Operacional Padrão para numeração de lotes deve assegurar que os números de lotes não serão usados de forma repetida, o que também se aplica ao reprocessamento. A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada. O registro deve incluir, pelo menos, a data da atribuição, a identificação do produto e tamanho do lote.	<b>RDC 17/2010</b>
38. Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados. Os ensaios realizados devem ser registrados.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>39. Os registros de análises devem incluir ao menos os seguintes dados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) o nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;</li> <li>(b) o número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ou fornecedor;</li> <li>(c) referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;</li> <li>(d) os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);</li> <li>(e) data(s) e número(s) de referência do(s) ensaio(s);</li> <li>(f) identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;</li> <li>(g) identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos; e</li> <li>(h) declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada por pessoa designada.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>40. Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto à aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto terminado por pessoa designada.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>41. Devem ser mantidos registros da distribuição de cada lote de um produto de forma a facilitar o recolhimento do lote, se necessário.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>42. Devem ser mantidos registros para equipamentos principais e críticos, tais como qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou reparos, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>43. Os registros do uso dos equipamentos e das áreas devem ser feitos em ordem cronológica.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>44. Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes frequência, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a serem utilizados, bem como instalações e equipamentos a serem limpos. Procedimentos escritos devem ser seguidos.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p><b>XVI- Subtópico: Boas Práticas de Produção / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão escritos, claramente definidos, aprovados e em conformidade com o registro aprovado, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>2. Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritas e, quando necessário, registrado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
3. Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada pela Garantia da Qualidade, com a participação do Controle de Qualidade, quando aplicável.	<b>RDC 17/2010</b>
4. Devem ser realizadas verificações sobre rendimentos e reconciliação de quantidades para assegurar que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.	<b>RDC 17/2010</b>
5. As operações com produtos distintos não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala ou área, a menos que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com granel, equipamentos e as salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificadas com a indicação do produto ou material processado, sua concentração (quando aplicável) e o número do lote. A indicação deve mencionar a etapa de produção. Quando aplicável, deve ser registrado também o nome do produto processado anteriormente.	<b>RDC 17/2010</b>
7. Os produtos não farmacêuticos e os não sujeitos à vigilância sanitária não devem ser produzidos em áreas ou com equipamentos destinados à produção de medicamentos.	<b>RDC 17/2010</b>
8. Os controles em processo não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, nem de contaminação cruzada ou mistura.	<b>RDC 17/2010</b>
9. Quando são usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pó. Devem ser tomadas providências para o controle apropriado do ar (por exemplo, insuflamento e exaustão de ar dentro das especificações previamente estabelecidas).	<b>RDC 17/2010</b>
10. A contaminação de uma matéria-prima ou de determinado produto por outro material ou produto deve ser evitada. Atenção especial também deve ser dada a produtos cuja contaminação pode ocasionar maiores danos aos usuários, como aqueles administrados por via parenteral ou aplicados em ferimentos abertos, produtos administrados em grandes doses e/ou por longos períodos de tempo.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>11. A ocorrência de contaminação cruzada deve ser evitada por meio de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) produção em áreas exclusivas e fechadas (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos, os demais derivados beta-lactâmicos, os preparados biológicos com organismos vivos, determinados hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos);</li> <li>(b) produção em campanha (separação por tempo) seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado. Para os produtos elencados na alínea (a), o princípio do trabalho em campanha somente é aplicável em casos excepcionais como sinistros ou situações de emergência;</li> <li>(c) utilização de antecâmaras, diferenciais de pressão e insuflamento de ar e sistemas de exaustão;</li> <li>(d) redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;</li> <li>(e) uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados;</li> <li>(f) utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;</li> <li>(g) utilização de "sistema fechado" de produção;</li> <li>(h) ensaios de resíduos; e</li> <li>(i) utilização de rótulos em equipamentos que indiquem o estado de limpeza.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>12. Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adotadas para prevenir a contaminação cruzada. Essa verificação deve ser feita em conformidade com Procedimentos Operacionais Padrão.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>13. As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis à contaminação por microrganismos devem ser monitoradas periodicamente, por exemplo, monitoramento microbiológico e de material particulado, quando apropriado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>14. Antes do início de qualquer operação de produção devem ser adotadas as providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>15. Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>16. Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que sejam consertados. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>



**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
17. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento e/ou recipiente pode permanecer sujo antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso. Os limites de tempo devem ser baseados em dados de validação.	<b>RDC 17/2010</b>
18. Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal.	<b>RDC 17/2010</b>
19. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.	<b>RDC 17/2010</b>
20. Deve ser assegurado que a tubulação ou outros equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correta.	<b>RDC 17/2010</b>
21. As tubulações utilizadas no transporte de água purificada ou água para injetáveis e, quando apropriado, outros tipos de tubulação, devem ser sanitizadas e mantidas de acordo com procedimentos escritos que determinem os limites de contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas em caso de contaminação.	<b>RDC 17/2010</b>
22. Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medições, pesagens, registros e controles devem ser submetidos à manutenção e calibração a intervalos preestabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos. Os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes de serem utilizados. As datas de calibração, manutenção e futuras calibrações devem estar claramente estabelecidas e registradas, preferencialmente em uma etiqueta anexada ao instrumento ou equipamento.	<b>RDC 17/2010</b>
23. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.	<b>RDC 17/2010</b>
24. Na programação das operações de embalagem devem existir procedimentos que minimizem a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns aos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.	<b>RDC 17/2010</b>
25. Antes de iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos utilizados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente. A liberação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação. A verificação deve ser registrada.	<b>RDC 17/2010</b>
26. O nome e o número de lote do produto em processo devem ser exibidos em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.	<b>RDC 17/2010</b>

**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
27. As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem. Caso não seja possível, devem ser aplicados procedimentos apropriados para assegurar que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.	<b>RDC 17/2010</b>
28. Deve ser verificado e registrado o correto desempenho das operações de impressão realizadas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem. As impressões manuais devem ser conferidas em intervalos regulares.	<b>RDC 17/2010</b>
29. A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adotadas operações de embalagem manual. Deve-se dar preferência a rótulos de alimentação por rolos a rótulos avulsos, para evitar misturas. A verificação em linha de todos os rótulos por meios eletrônicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estejam funcionando corretamente. Quando os rótulos são anexados manualmente, devem ser realizados controles em processo com maior frequência.	<b>RDC 17/2010</b>
30. As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.	<b>RDC 17/2010</b>
31. A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, pelo menos, as seguintes verificações: (a) aspecto geral das embalagens; se as embalagens estão completas; (b) se estão sendo utilizados os produtos e os materiais de embalagem corretos; se as impressões realizadas estão corretas; e (c) o funcionamento correto dos monitores da linha de embalagem. As amostras retiradas na linha de embalagem para inspeção em linha não devem retornar ao processo de embalagem sem a devida avaliação.	<b>RDC 17/2010</b>
32. Os produtos envolvidos em ocorrências anormais durante o procedimento de embalagem somente devem ser reintroduzidos após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada. Devem ser mantidos registros dessas operações.	<b>RDC 17/2010</b>
33. Qualquer discrepância observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e do número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada antes da liberação do lote.	<b>RDC 17/2010</b>
34. Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote não utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registrado. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p align="center"><b>XVII- Subtópico: Boas Práticas de Controle / Requisitos técnicos</b></p> <p>1. O Controle de Qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória. O Controle de Qualidade não deve resumir-se às operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.</p>	<p align="center"><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>2. Cada fabricante (detentor de uma autorização de fabricação) deve possuir um departamento de Controle de Qualidade. O Departamento de Controle de Qualidade deve estar sob a responsabilidade de uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades de controle de qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade. As exigências básicas para o controle de qualidade são as seguintes:</p> <p>(a) instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem, inspeção e análise de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para o monitoramento ambiental;</p> <p>(b) amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser coletadas por meio de procedimentos aprovados e por pessoal qualificado pelo Controle de Qualidade;</p> <p>(c) devem ser realizadas qualificações e validações necessárias relacionadas ao controle de qualidade;</p> <p>(d) devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;</p> <p>(e) os produtos terminados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registro; os componentes devem ter a pureza exigida, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;</p> <p>(f) devem ser registrados os resultados das análises dos materiais e produtos intermediários, a granel e terminados;</p> <p>(g) nenhum lote de produto deve ser aprovado antes da avaliação da conformidade com as especificações constantes no registro por pessoa(s) designada(s); e</p> <p>(h) devem ser retidas amostras suficientes de matérias-primas e produtos na sua embalagem final, para permitir uma análise futura.</p>	<p align="center"><b>RDC 17/2010</b></p>

**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
3. O controle de qualidade tem como outras atribuições implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar e armazenar os padrões de referência, padrões e outros materiais de sua utilização, garantir que a estabilidade dos IFAs e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e do monitoramento ambiental. Todas essas operações devem ser realizadas em conformidade com procedimentos escritos e registradas.	<b>RDC 17/2010</b>
4. O pessoal do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação.	<b>RDC 17/2010</b>
5. Todos os ensaios devem seguir procedimentos escritos e aprovados. Os resultados devem ser verificados pelo responsável antes que os materiais ou produtos sejam liberados ou reprovados.	<b>RDC 17/2010</b>
6. As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.	<b>RDC 17/2010</b>
7. A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.	<b>RDC 17/2010</b>
8. Durante a amostragem deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado. Todos os equipamentos utilizados na amostragem e que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos. Alguns materiais particularmente perigosos ou potentes requerem precauções especiais.	<b>RDC 17/2010</b>
9. Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos e, se necessário, esterilizados e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.	<b>RDC 17/2010</b>
10. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações: (a) o nome do material amostrado, o número do lote; (b) o número do recipiente do qual a amostra foi retirada; (c) o número da amostra; (d) a assinatura da pessoa responsável pela coleta; e a data da amostragem.	<b>RDC 17/2010</b>
11. Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado. As investigações devem ser concluídas, as medidas corretivas e preventivas adotadas e os registros mantidos.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais  
(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>12. Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo Controle de Qualidade deve garantir que esses foram testados quanto à conformidade com as especificações.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>13. Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de todos os recipientes de matéria-prima. É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado. A qualificação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;</li> <li>(b) o sistema de garantia da qualidade do fabricante da matéria-prima;</li> <li>(c) as condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e</li> <li>(d) a natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.</li> </ul> <p>Com tal qualificação, é possível a isenção do teste de identificação em amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima nos seguintes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora; ou</li> <li>(b) matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante.</li> </ul> <p>A isenção prevista no parágrafo anterior não se aplica para os seguintes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores e distribuidores, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento;</li> <li>(b) matérias-primas fracionadas; e</li> <li>(c) matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>14. Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado antes do uso.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>15. Devem ser mantidos registros de controle em processo, os quais devem fazer parte da documentação do lote.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais**  
**(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>16. Em substituição à realização de testes de controle de qualidade, o fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida por meio de avaliação periódica dos resultados apresentados e de auditorias às suas instalações, o que não exclui a necessidade da realização do teste de identificação. Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e ter sua autenticidade assegurada.</p> <p>Os certificados devem conter as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) identificação do fornecedor;</li> <li>(b) assinatura do funcionário responsável;</li> <li>(c) nome do material testado;</li> <li>(d) número do lote do material testado;</li> <li>(e) descrição das especificações e dos métodos utilizados; e</li> <li>(f) descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>17. Para a liberação dos lotes deve ser assegurada a conformidade com as especificações estabelecidas mediante ensaios laboratoriais.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>18. Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas devem ser reprovados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>19. Registros de produção e controle de qualidade devem ser revistos como parte do processo de liberação de lote aprovado. Qualquer divergência ou alteração de um lote para atender suas especificações deve ser cuidadosamente investigada. A investigação deve, se necessário, estender-se a outros lotes do mesmo produto e outros produtos que possam ter sido associados com o desvio de qualidade específico. Um registro escrito da investigação deve ser feita e deve incluir a conclusão e as medidas de acompanhamento.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>20. Amostras de retenção de cada lote de produto acabado deve ser mantido por pelo menos um ano após a data de expiração. Os produtos acabados geralmente devem ser mantidos em sua embalagem final e armazenados sob as condições recomendadas. As amostras de substâncias ativas devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o vencimento dos prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem. Amostras de outras matérias-primas (excipientes), exceto solventes, gases e água, devem ser retidas pelo período mínimo de dois anos após seu respectivo prazo de validade, se assim permitirem os respectivos estudos de estabilidade efetuados pelo fabricante da matéria-prima. As quantidades de amostras de materiais e produtos retidos devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas, pelo menos, duas análises completas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 1 – Tópico: Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais  
(Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
21. O Controle de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.	<b>RDC 17/2010</b>
22. Devem ser estabelecidas datas e especificações de validade com base nos testes de estabilidade relativos a condições de armazenamento.	<b>RDC 17/2010</b>
23. Deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo os seguintes elementos: (a) descrição completa do produto envolvido no estudo; (b) todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (quando aplicável), bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto; (c) previsão quanto à inclusão de um número suficiente de lotes; (d) cronograma de ensaio para cada produto; (e) instruções sobre condições especiais de armazenamento; (f) instruções quanto à retenção adequada de amostras; e (g) um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.	<b>RDC 17/2010</b>
24. A estabilidade de um produto deve ser determinada antes da comercialização e deve ser repetida após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem e outras que possam influir na estabilidade do produto.	<b>RDC 17/2010</b>

**APÊNDICE 2 – Tópico: Validação (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA)**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
<b>I- Subtópico: Relação entre validação e qualificação / Requisitos técnicos</b>	
1. O termo qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação aplicada a processos. A qualificação constitui-se uma parte da validação.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>II- Subtópico: Validação / Requisitos técnicos</b>	
1. Existem duas abordagens básicas para a validação - uma baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva) e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva). Sempre que possível, a validação prospectiva é preferível. A validação retrospectiva não é mais encorajada e não é aplicável à fabricação de produtos estéreis.	<b>RDC 17/2010</b>
2. A validação concorrente e a validação prospectiva podem incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes;</li> <li>- simulação das condições do processo;</li> <li>- testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo; e</li> <li>- controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.</li> </ul>	<b>RDC 17/2010</b>
3. Deve haver um sistema eficiente e apropriado, incluindo estrutura organizacional e da documentação, pessoal suficiente e recursos financeiros para a realização da validação no prazo previsto. A Gerência e as pessoas responsáveis pela Garantia da Qualidade devem estar envolvidas.	<b>RDC 17/2010</b>
4. Os responsáveis pela realização da validação devem possuir experiência e qualificação apropriadas e representar diferentes departamentos dependendo do trabalho de validação a ser realizado.	<b>RDC 17/2010</b>
5. Deve haver preparação e planejamento adequado antes da validação ser executada. Deve haver um programa específico para as atividades de validação.	<b>RDC 17/2010</b>
6. A validação deve ser realizada de um modo estruturado, de acordo com procedimentos e protocolos documentados. Ao final, deve ser elaborado um relatório da validação.	<b>RDC 17/2010</b>



OMS	ANVISA
<p>7. A validação deve ser conduzida durante um período de tempo, por exemplo, até que sejam avaliados no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) para demonstrar a consistência do processo. Situações de "piores casos" devem ser consideradas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>8. A validação deve ser realizada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- para instalações, equipamentos, utilidades (ex: água, ar, ar comprimido, vapor), sistemas, processos e procedimentos;</li> <li>- em intervalos periódicos; e</li> <li>- quando mudanças maiores forem introduzidas.</li> </ul> <p>(Requalificações ou revalidações periódicas podem ser substituídas, quando apropriado, pela avaliação periódica dos dados e informações).</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>9. Deve haver uma clara distinção entre controle em processo e validação. O controle em processo abrange testes realizados durante a produção de cada lote de acordo com especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento, com o objetivo de monitorar o processo continuamente.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>10. Quando uma nova fórmula ou método de fabricação é adotado, devem ser tomadas medidas para demonstrar a sua adequabilidade ao processo de rotina. O processo definido, utilizando materiais e equipamentos especificados, deve resultar em rendimento consistente de um produto de qualidade requerida.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>11. Os fabricantes devem identificar o que é necessário validar para provar que os aspectos críticos de suas operações estão sob controle. Mudanças significativas nas instalações, equipamentos, sistemas e processos que possam afetar a qualidade do produto devem ser validadas. Uma avaliação de risco deve ser utilizada para determinar o escopo e a extensão da validação.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p><b>III- Subtópico: Qualificação / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de projeto das instalações, equipamentos e utilidades.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>2. Dependendo da função e operação do equipamento, utilidade ou sistema, em determinadas situações, somente se fazem necessárias a Qualificação de Instalação (QI) e a Qualificação de Operação (QO), assim como a operação correta do equipamento, utilidades ou sistemas pode ser considerada um indicador suficiente de seu desempenho – Qualificação de Desempenho (QD). (Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos à manutenção preventiva).</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

**APÊNDICE 2 – Tópico: Validação (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
3. Os principais equipamentos, bem como as utilidades e sistemas críticos, necessitam de QI, QO e QD.	RDC 17/2010
<b>IV- Subtópico: Calibração e verificação / Requisitos técnicos</b>	
1. A calibração e verificação de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos, utilizados na produção e controle de qualidade, devem ser realizadas em intervalos regulares.	RDC 17/2010
2. O pessoal responsável pela realização da calibração e manutenção preventiva deve possuir treinamento e qualificação apropriados.	RDC 17/2010
3. Um programa de calibração deve estar disponível e deve fornecer informações tais como padrões de calibração e limites, pessoas designadas, intervalos de calibração, registros e ações a serem adotadas quando forem identificados problemas.	RDC 17/2010
4. Os padrões utilizados em calibração devem ser rastreáveis.	RDC 17/2010
5. Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos calibrados devem ser etiquetados, codificados ou de alguma forma identificados para indicar o <i>status</i> de calibração e a data da próxima calibração.	RDC 17/2010
6. Quando o equipamento, o instrumento ou outro aparelho não for utilizado por certo período de tempo, seu estado de funcionamento e calibração deve ser verificado antes do uso com intuito de demonstrar satisfatoriedade.	RDC 17/2010
<b>V- Subtópico: Plano Mestre de Validação / Requisitos técnicos</b>	
<p>1. O Plano Mestre de Validação (PMV) deve conter os elementos chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uma política de validação; estrutura organizacional das atividades de validação; sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados (situação atual e programação); modelos de documentos (ex: modelo de protocolo e de relatório) ou referência a eles; planejamento e cronograma; controle de mudanças; e referências a outros documentos existentes.</li> </ul>	RDC 17/2010
<b>VI- Subtópico: Protocolos de Qualificação e Validação / Requisitos técnicos</b>	
1. Devem existir protocolos de qualificação e validação que descrevam os estudos a serem conduzidos.	RDC 17/2010
2. Deve haver uma descrição de como os resultados dos estudos de qualificação e validação serão analisados.	RDC 17/2010

OMS	ANVISA
<p>3. O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita. Qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adotada.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>4. Os protocolos devem incluir, no mínimo, as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objetivos do estudo;</li> <li>- local onde será conduzido o estudo;</li> <li>- responsabilidades;</li> <li>- descrição dos procedimentos a serem seguidos;</li> <li>- equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes;</li> <li>- tipo de validação;</li> <li>- processos e/ou parâmetros;</li> <li>- amostragem, testes e requisitos de monitoramento; e</li> <li>- critérios de aceitação.</li> </ul>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p><b>VII- Subtópico: Relatórios de Qualificação e Validação / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. Devem ser elaborados relatórios das qualificações e validações realizadas. Os relatórios devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, o objetivo do estudo, bem como fazer referência ao protocolo, detalhes de materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados e ainda, os procedimentos e métodos que foram utilizados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>2. Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos. Os resultados devem atender aos critérios de aceitação. Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa. Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados. Quando necessário, devem ser conduzidos estudos adicionais.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>3. Os Departamentos responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação devem aprovar o relatório completo.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>4. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação e/ou validação foi considerada bem sucedida.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>5. A Garantia da Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. O critério de aprovação deve estar de acordo com o sistema de garantia da qualidade da empresa.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>6. Desvios encontrados durante a validação devem ser investigados e documentados. Podem ser necessárias ações corretivas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

OMS	ANVISA
<b>VIII- Subtópico: Estágios da Qualificação / Requisitos técnicos</b>	
1. Existem quatro estágios de qualificação: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualificação de Projeto (QP);</li> <li>- Qualificação de Instalação (QI);</li> <li>- Qualificação de Operação (QO); e</li> <li>- Qualificação de Desempenho (QD).</li> </ul>	<b>RDC 17/2010</b>
2. Todos os procedimentos para operação, manutenção e calibração devem ser preparados durante a qualificação.	<b>RDC 17/2010</b>
3. Devem ser realizados treinamentos dos operadores e os registros devem ser mantidos.	<b>RDC 17/2010</b>
4. A qualificação de projeto deve fornecer evidências documentadas de que as especificações do projeto foram atendidas de acordo com os requerimentos do usuário e as Boas Práticas de Fabricação.	<b>RDC 17/2010</b>
5. A qualificação de instalação deve fornecer evidências documentadas de que a instalação foi finalizada de forma satisfatória.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Especificações de compra, desenhos, manuais, listas de partes dos equipamentos e detalhes do fornecedor devem ser verificados durante a qualificação de instalação.	<b>RDC 17/2010</b>
7. Instrumentos de controle e medidas devem ser calibrados.	<b>RDC 17/2010</b>
8. Instrumentos de controle e medidas devem ser calibrados.	<b>RDC 17/2010</b>
9. A qualificação operacional deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes operam de acordo com as especificações operacionais.	<b>RDC 17/2010</b>
10. Os testes devem ser desenhados para demonstrar operação satisfatória nas faixas normais de operação, bem como nos limites de suas condições operacionais (incluindo condições de pior caso).	<b>RDC 17/2010</b>
11. Os controles de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados.	<b>RDC 17/2010</b>
12. As medidas realizadas de acordo com uma abordagem estatística devem ser minuciosamente descritas.	<b>RDC 17/2010</b>

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
13. A qualificação de desempenho deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes demonstrem desempenho consistente de acordo com as especificações de uso em rotina.	<b>RDC 17/2010</b>
14. Os resultados dos testes devem ser coletados durante um período de tempo para demonstrar consistência.	<b>RDC 17/2010</b>
15. A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido. A frequência de requalificação pode ser determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.	<b>RDC 17/2010</b>
16. Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos). Pode haver um programa de revisão periódica para os equipamentos que forneça suporte para a avaliação da periodicidade da requalificação.	<b>RDC 17/2010</b>
17. A necessidade de requalificação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.	<b>RDC 17/2010</b>
18. Requalificação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.	<b>RDC 17/2010</b>
19. Processos e procedimentos devem ser submetidos à revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.	<b>RDC 17/2010</b>
20. A necessidade de revalidação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.	<b>RDC 17/2010</b>
21. A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido.	<b>RDC 17/2010</b>
22. A frequência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódica).	<b>RDC 17/2010</b>
23. Devem ser realizadas revalidações periódicas, para verificar mudanças no processo que podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou pelo desgaste dos equipamentos.	<b>RDC 17/2010</b>
24. Quando uma revalidação periódica for realizada, os seguintes documentos devem ser considerados: - fórmula mestra e especificações; procedimentos operacionais; registros (ex., registros de calibração, manutenção e limpeza); e métodos analíticos.	<b>RDC 17/2010</b>
25. A revalidação após mudança deve ser realizada quando a mudança puder afetar o processo, procedimento, qualidade do produto e/ou as características do produto. A revalidação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.	<b>RDC 17/2010</b>

OMS	ANVISA
<p>26. A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança. As mudanças não devem afetar adversamente a qualidade do produto ou as características do processo.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>27. As mudanças que requeiram revalidação devem ser definidas no plano de validação e podem incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou distribuição de tamanho de partículas, que afetem o processo ou produto);</li> <li>- alteração do fabricante de matérias-primas;</li> <li>- transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações que influenciem o processo);</li> <li>- alterações do material de embalagem primária (ex: substituição de plástico por vidro);</li> <li>- alterações no processo de fabricação (ex: tempos de mistura, temperaturas de secagem);</li> <li>- alterações no equipamento (ex: adição de sistemas de detecção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparatos e avarias);</li> <li>- alterações na área de produção e sistemas de suporte (ex: rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água);</li> <li>- aparecimento de tendências de qualidade negativas;</li> <li>- aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (ex: novas tecnologias); e</li> <li>- alterações em sistemas de suporte;</li> </ul> <p>Alterações de equipamentos que envolvam a substituição do equipamento por um equivalente normalmente não requerem revalidação. Por exemplo, uma bomba centrífuga nova que esteja substituindo um modelo mais antigo não necessariamente implica revalidação.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p><b>IX- Subtópico: Controle de Mudanças / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados. As mudanças devem ser controlados de acordo com um Procedimento Operacional Padrão como mudanças possam ter um impacto sobre uma utilidade qualificada, sistema ou peça de equipamento, e um processo e / ou procedimento validado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>2. O procedimento deve descrever as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade e a extensão da qualificação ou validação a serem realizadas.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

OMS	ANVISA
<p>3. As mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação. Os registros devem ser mantidos.</p>	<p>RDC 17/2010</p>
<p><b>X- Subtópico: Pessoal / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. Deve ser demonstrado que o pessoal possui qualificação apropriada, quando relevante.</p>	<p>RDC 17/2010</p>
<p>2. O pessoal que requer qualificação inclui, por exemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analistas de laboratório;</li> <li>- pessoal responsável pela execução de procedimentos críticos;</li> <li>- pessoal responsável por realizar entrada de dados em sistemas computadorizados; e</li> <li>- avaliadores de risco.</li> </ul>	<p>RDC 17/2010</p>
<p><b>XI- Subtópico: Validação de Sistemas de Aquecimento, Ventilação e Ar-Cond. (AVAC) / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. Os Sistemas de Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado desempenham um papel importante na proteção do produto, pessoal e ambiente. Para todos os componentes de instalação, subsistemas ou parâmetros AVAC, os parâmetros críticos e não críticos devem ser determinados.</p>	<p>Guia 2013</p>
<p>2. Alguns dos parâmetros de um típico sistema de AVAC, que devem ser qualificados incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- temperatura e umidade relativa do ar das salas;</li> <li>- quantidades de ar de alimentação e retorno;</li> <li>- pressões da sala (diferenciais de pressão), taxa de troca de ar nas salas, padrões de fluxo de ar, contagem de partículas e taxas de limpeza das salas (renovação de ar), e</li> <li>- velocidades de fluxo unidirecional, velocidades dos sistemas de contenção, testes de penetração de filtro HEPA, contagem de contaminantes microbianos no ar e em superfícies, operação de remoção de pós e sistemas de alerta ou alarme.</li> </ul>	<p>Guia 2013</p>
<p>3. Comissionamento deve envolver a instalação, equilíbrio, ajustes e ensaios de todo o sistema AVAC, para garantir que o sistema satisfaça todos os requisitos, como destacado nas especificações de requisitos de usuários e capacidades como especificado pelo projeto ou desenvolvimento.</p>	<p>Guia 2013</p>

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
4. Os registros de instalação do sistema devem fornecer evidência documentada de todas as capacidades do sistema de medida.	<b>Guia 2013</b>
5. Os dados devem incluir itens como o desenho e as medidas de fluxos de ar, fluxos de água, as pressões do sistema e amperagens elétricas. Estes devem estar contidos nos manuais de operação e manutenção.	<b>Guia 2013</b>
6. Critérios de aceitação para todos os parâmetros do sistema devem ser especificados antes de iniciar a instalação física.	<b>Guia 2013</b>
7. O treinamento deve ser fornecido ao pessoal após a instalação do sistema, e deve incluir as atividades de operação e manutenção.	<b>Guia 2013</b>
8. Manuais de operação e manutenção, desenhos esquemáticos, protocolos e relatórios deverão ser mantidos como documentos de referência para quaisquer mudanças futuras e atualizações no sistema.	<b>Guia 2013</b>
9. Comissionamento deve ser um precursor para a qualificação do sistema e validação do processo.	<b>Guia 2013</b>
10. Os fabricantes devem qualificar sistemas AVAC através de uma abordagem baseada no risco.	<b>Guia 2013</b>
11. A qualificação do sistema AVAC deve ser descrita em um Plano Mestre de Validação (PMV).	<b>Guia 2013</b>
12. O plano mestre de validação deve definir a natureza e a extensão de testes e os procedimentos e protocolos de testes a serem seguidos.	<b>Guia 2013</b>
13. Etapas da qualificação do sistema AVAC devem incluir as Qualificações do Projeto (QP), Instalação (QI), Operação (QO) e Desempenho (QD).	<b>Guia 2013</b>
14. Os parâmetros críticos e não críticos para todos os componentes do sistema AVAC, subsistemas e controles devem ser determinados por meio de uma análise de risco.	<b>Guia 2013</b>
15. Qualquer parâmetro que possa afetar a qualidade do produto farmacêutico deve ser considerado como crítico.	<b>Guia 2013</b>
16. Todos os parâmetros críticos devem ser incluídos no processo de qualificação.	<b>Guia 2013</b>
17. Sistemas considerados como não críticos e seus componentes não necessariamente exigem qualificação, mas devem seguir as Boas Práticas de Engenharia (BPE).	<b>Guia 2013</b>
18. Um procedimento de controle de mudanças deve ser seguido quando as mudanças são planejadas para o sistema de AVAC, seus componentes e controles, que possam afetar parâmetros críticos.	<b>Guia 2013</b>
19. Critérios de aceitação e limites devem ser definidos durante a etapa de projeto.	<b>Guia 2013</b>



OMS	ANVISA
20. O fabricante deve definir as condições do projeto, faixas normais de operação, limites de alerta e de ação.	Guia 2013
21. Condição do projeto e faixas normais de operação devem ser identificadas e ajustadas para parâmetros realisticamente atingíveis.	Guia 2013
22. Resultados fora dos limites especificados (por exemplo, desvios dos limites de ação) devem ser documentados e fazer parte dos registros de produção do lote.	Guia 2013
23. O intervalo máximo de tempo entre os testes para qualificação/requalificação de um sistema AVAC deve ser definido pelo fabricante. O tipo de instalação em teste e o nível de proteção do produto devem ser considerados.	Guia 2013
24. Deve também estar prevista em procedimento a necessidade de requalificações quando qualquer alteração que possa afetar o desempenho do sistema é realizada.	Guia 2013
<b>XII- Subtópico: Validação de Sistemas de Água para uso farmacêutico/ Requisitos técnicos</b>	
10 Todos os sistemas de tratamento de água para uso farmacêutico devem ser planejados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada.	RDC 17/2010
11 A validação dos sistemas de água deve contemplar, no mínimo, 03 (três) fases: Fase 01: Fase de investigação; Fase 02: Controle <i>short-term</i> e Fase 03; Controle <i>long-term</i> .	Guia 2013
12 Durante o período que contempla a Fase 03 (normalmente por um ano), o objetivo deve ser demonstrar que o sistema está sob controle por um longo período de tempo. A amostragem deve ser reduzida (ex: diariamente para semanalmente).	Guia 2013
13 Comissionamento planejado, bem definido, satisfatório e bem documentado é um precursor essencial para o sucesso da validação dos sistemas de água.	Guia 2013
14 Todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto na qualidade e segurança de medicamentos, portanto devem ser qualificados.	Guia 2013
15 A qualificação do sistema de água para uso farmacêutico deve seguir as Qualificações do Projeto (QP), Instalação (QI), Operação (QO) e Desempenho (QD), a fim de comprovar a confiabilidade e robustez do sistema em operação, durante um período prolongado.	Guia 2013

OMS	ANVISA
<b>XIII- Subtópico: Validação de Limpeza / Requisitos técnicos <sup>(1)</sup></b>	
1. Devem ser escritos POPs detalhando o processo de limpeza para equipamentos e aparelhos. O fabricante deve ter um adequado procedimento para a validação de limpeza.	<b>Guia 2006</b>
2. Pelo menos três aplicações consecutivas do procedimento de limpeza devem ser realizadas, de forma a mostrar-se bem sucedido e provar que o método é validado.	<b>Guia 2006</b>
3. Validação de limpeza deve ser descrita em protocolos de validação de limpeza, que devem ser formalmente aprovados, por exemplo, pelo controle de qualidade ou unidade de garantia da qualidade.	<b>Guia 2006</b>
4. Os resultados da validação de limpeza devem ser apresentados nos relatórios de validação de limpeza, informando o resultado e conclusão. Estes devem ser formalmente aprovados, por exemplo, pelo controle de qualidade ou unidade de garantia da qualidade.	<b>Guia 2006</b>
5. Pessoal ou operadores que realizam a limpeza de rotina devem ser treinados e supervisionados.	<b>Guia 2006</b>
6. Os procedimentos para a limpeza de superfícies do equipamento que entram em contato com o produto devem ser validados.	<b>Guia 2006</b>
7. Os pontos críticos do equipamento devem ser detalhados e a maneira como cada ponto deste deve ser limpo.	<b>Guia 2006</b>
8. Equipamentos dedicados devem ser usados para produtos que são difíceis de limpar, ou para produtos com alto risco de segurança em que não é possível conseguir a aceitação de limites de limpeza exigidos, utilizando um procedimento de limpeza validado.	<b>Guia 2006</b>
9. Detergentes devem facilitar o processo de limpeza e ser facilmente removíveis. Detergentes que têm resíduos persistentes devem ser evitados sempre que possível.	<b>Guia 2006</b>
10. A composição do detergente deverá ser conhecida pelo fabricante e a sua remoção durante a lavagem, demonstrada.	<b>Guia 2006</b>
11. Limites aceitáveis para resíduos de detergente após a limpeza devem ser definidos.	<b>Guia 2006</b>
12. O procedimento de limpeza deve definir por quanto tempo o equipamento pode permanecer limpo sem que uma nova limpeza tenha que ser executada.	<b>Guia 2006</b>
13. A necessidade de incluir medidas para prevenir o crescimento microbiano e remover contaminação onde ocorreu deve ser considerada.	<b>Guia 2006</b>

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
14. Devem ser documentadas evidências para indicar que a limpeza de rotina e o armazenamento do equipamento não permitem a proliferação microbiana.	<b>Guia 2006</b>
15. O equipamento deve ser armazenado em uma condição seca após a limpeza. Água estagnada não deve ser autorizada a permanecer no equipamento após a limpeza.	<b>Guia 2006</b>
16. Dois métodos de amostragem são considerados aceitáveis . Estes são amostragem de superfície direta (swab) e de superfície indireta (amostras de rinsagem). Uma combinação dos dois métodos geralmente é o mais desejável.	<b>Guia 2006</b>
17. O meio de amostragem e solvente usado deve ser apropriado para a tarefa.	<b>Guia 2006</b>
18. Amostras de rinsagem devem ser utilizadas em combinação com outro método de amostragem, como a amostragem de superfície direta.	<b>Guia 2006</b>
19. Deve haver evidências de que as amostras são precisamente recuperadas. Por exemplo, a recuperação de > 80 % é considerada boa, > 50 % razoável e <50% questionável.	<b>Guia 2006</b>
20. Os métodos analíticos devem ser validados antes da validação de limpeza ser realizada.	<b>Guia 2006</b>
21. Os métodos analíticos escolhidos devem detectar resíduos ou contaminantes específicos para a substância (s) que está sendo testada em um nível adequado de limpeza (sensibilidade).	<b>Guia 2006</b>
22. A validação do método analítico deve incluir, conforme apropriado: Precisão, linearidade e seletividade (este último se analitos específicos são alvos); limite de detecção; limite de quantificação; recuperação e reprodutibilidade.	<b>Guia 2006</b>
23. O limite de detecção para cada método analítico deve ser suficientemente sensível para detectar o nível aceitável estabelecido do resíduo ou contaminante.	<b>Guia 2006</b>
24. Métodos adequados sensíveis e específicos devem ser usados quando possível, e podem incluir métodos cromatográficos. Outros métodos podem incluir (isoladamente ou em combinação) a medição de <i>Total Organic Carbon</i> (TOC), pH, ou condutividade; espectroscopia ultravioleta (UV) e ensaio imunoenzimático ou <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> (ELISA).	<b>Guia 2006</b>
25. Os critérios de aceitação estabelecidos para os níveis de contaminantes na amostra devem ser práticos, viáveis e capazes de verificação. A justificativa para os limites máximos de resíduos estabelecidos deve ser lógica, e com base no conhecimento dos materiais envolvidos.	<b>Guia 2006</b>

OMS	ANVISA
26. Não deve haver nenhum resíduo a partir do produto anterior, a partir da reação de subprodutos e produtos de degradação, ou a partir do processo de limpeza (por exemplo, detergentes ou solventes).	Guia 2006
27. A abordagem de definição de limite pode: ser produto específico agrupar produtos em famílias e escolher um produto pior caso; grupos de produtos de acordo com o risco, por exemplo, produtos muito solúveis, produtos com potência semelhante, altamente tóxico, ou com dificuldade para detectar; e utilizar diferentes fatores de segurança para as formas farmacêuticas diferentes com base em resposta fisiológica (este método é essencial para materiais potentes).	Guia 2006
28. Os limites podem ser expressos como uma concentração em um produto subsequente – partes por milhão (ppm), limite por área de superfície (mcg/cm <sup>2</sup> ), ou na água de rinsagem em ppm.	Guia 2006
29. A sensibilidade dos métodos analíticos deve ser definida para permitir limites razoáveis a serem definidos.	Guia 2006
30. Os três critérios mais comumente utilizados são: Visualmente limpo. (Nenhum resíduo deve ser visível no equipamento após a limpeza); não mais do que 10 ppm de um produto vai aparecer em outro produto (base de metais pesados de materiais de partida), e não mais do que 0,1 % da dose terapêutica normal de um produto irá aparecer na dose máxima diária de um produto subsequente.	Guia 2006
<b>XIV- Subtópico: Validação de Métodos Analíticos / Requisitos técnicos <sup>(2)</sup></b>	RDC 17/2010
1. O fabricante deve demonstrar através de validação que o procedimento analítico é adequado para a sua finalidade.	
2. Materiais de referência bem caracterizados, com pureza documentada, devem ser usados no estudo de validação.	RDC 17/2010
3. Os procedimentos analíticos mais comuns incluem testes de identificação, doseamento de substâncias em matérias-primas ou produtos farmacêuticos, testes quantitativos para teor de impurezas e testes-limite para impurezas. Outros procedimentos analíticos incluem os ensaios de dissolução e de determinação do tamanho de partícula.	RE 899/2003
4. Os resultados dos procedimentos analíticos devem ser confiáveis, precisos e reprodutíveis.	RDC 17/2010
5. Revalidação deve ser realizada quando relevante, para exemplo, quando há mudanças no processo para a síntese da substância medicamentosa; mudanças na composição do produto acabado; mudanças no procedimento analítico, quando os métodos de análise são transferidos de um laboratório para outro.	RE 899/2003

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
6. O grau de revalidação depende da natureza das mudanças.	<b>RE 899/2003</b>
7. Deve haver evidência de que os analistas, que são responsáveis por determinados testes, são devidamente qualificados para realizar as análises.	<b>RE 899/2003</b>
8. Quando forem utilizados métodos de farmacopéias, evidências documentadas devem estar disponíveis para provar que tais métodos são adequados para utilização de rotina em laboratório.	<b>RE 899/2003</b>
9. Métodos não incluídos nas farmacopéias devem ser devidamente validados.	<b>RE 899/2003</b>
10. A validação deve ser realizada de acordo com o protocolo de validação. O protocolo deve incluir procedimentos e critérios de aceitação para todos os parâmetros. Os resultados devem ser documentados no relatório de validação.	<b>RE 899/2003</b>
11. Parâmetros que devem ser considerados durante a validação de métodos analíticos incluem: Especificidade, linearidade, intervalo, exatidão, precisão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez.	<b>RE 899/2003</b>
<b>XV- Subtópico: Validação de Sistemas Computadorizados / Requisitos técnicos <sup>(3)</sup></b>	<b>RDC 17/2010</b>
1. Os sistemas computadorizados devem ser validados em nível apropriado para seu uso e aplicação.	<b>RDC 17/2010</b>
2. A extensão da validação vai depender da complexidade do sistema.	<b>RDC 17/2010</b>
3. A validação deve ser feita de acordo com protocolos definidos e os resultados devem ser registrados nos relatórios de validação.	<b>RDC 17/2010</b>
4. A validação de um sistema computadorizado inclui diferentes fases. Estas são o planejamento, especificação, programação, teste, comissionamento, documentação, operação, monitoramento e mudança.	<b>RDC 17/2010</b>
5. Ambas as especificações do sistema e especificações funcionais devem ser validadas.	<b>RDC 17/2010</b>
6. Avaliações periódicas ou contínuas devem ser realizadas após a primeira validação.	<b>RDC 17/2010</b>
7. Deve haver procedimentos escritos para monitoramento de desempenho, controle de mudança, o programa e dados de segurança, calibração e manutenção, treinamento de pessoal, recuperação de emergência e reavaliação periódica.	<b>RDC 17/2010</b>

OMS	ANVISA
8. Aspectos de operações computadorizadas que devem ser consideradas durante validação incluem: redes, manuais de back-ups, verificações de entrada / saída, documentação do processo, monitoramento, alarmes e recuperação de desligamento.	<b>RDC 17/2010</b>
9. Deve haver um documento de controle ou especificação do sistema. Elementos do sistema que precisam ser considerados na validação incluem <i>hardware</i> (equipamentos), <i>software</i> (procedimentos) e pessoas (usuários).	<b>RDC 17/2010</b>
10. Especificações funcionais ou de desempenho devem fornecer instruções para o teste, operação e manutenção do sistema, bem como os nomes das pessoas responsáveis pelo seu desenvolvimento e operação.	<b>RDC 17/2010</b>
11. Os sistemas computadorizados devem ser instalados em locais onde fatores externos não interfiram em seu funcionamento.	<b>RDC 17/2010</b>
12. Sistemas de segurança adequados devem estar disponíveis para evitar a entrada não autorizada ou manipulação de dados.	<b>RDC 17/2010</b>
13. As entradas e modificações de dados somente podem ser realizadas por pessoas autorizadas.	<b>RDC 17/2010</b>
14. Deve ser estabelecido um procedimento de gerenciamento de acesso, definindo como emitir, alterar e cancelar as senhas das pessoas que não são mais autorizadas a entrar ou alterar dados no sistema, incluindo a alteração da senha pessoal. Deve ser dada preferência a sistemas que permitam registrar a tentativa de acesso de pessoas não autorizadas.	<b>RDC 17/2010</b>
15. Quando dados críticos são inseridos deve haver uma conferência adicional assegurando a precisão dos dados inseridos. A conferência pode ser realizada por um segundo operador ou por meios eletrônicos validados.	<b>RDC 17/2010</b>
16. O sistema deve registrar a identificação dos operadores que entrem ou confirmem dados críticos. A autorização para alteração de dados deve ser restrita. Qualquer alteração de dados críticos deve ser documentada, descrevendo a razão da alteração. Quando houver alteração de dados, devem ser mantidos os registros de todas as entradas, alterações, usuários e datas.	<b>RDC 17/2010</b>
17. As alterações em sistemas ou programas devem ser realizadas de acordo com procedimentos e metodologias de desenvolvimento de sistemas. Qualquer alteração significativa deve ser validada. Os dados devem ser armazenados de forma segura, por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou intencionais.	<b>RDC 17/2010</b>
18. Os dados devem ser protegidos por meio da realização de cópias de segurança ( <i>backup</i> ) em intervalos regulares. Os dados de backup devem ser armazenados por um tempo definido e em local separado e seguro. Devem existir procedimentos que assegurem o processo de restauração e manutenção dos dados da cópia de segurança.	<b>RDC 17/2010</b>

OMS	ANVISA
19. Devem existir alternativas para os sistemas que estejam em operação, no caso de incidentes em seu funcionamento. Os procedimentos a serem seguidos no caso de falhas ou interrupção do funcionamento do sistema devem ser definidos e validados.	<b>RDC 17/2010</b>
20. Como parte do processo de validação, testes e desafios adequados ao hardware e ao software devem ser realizados.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>XVI- Subtópico: Qualificação de Sistemas e Equipamentos / Requisitos técnicos</b>	
1. Sistemas e equipamentos devem ser adequadamente projetados, localizados, instalados, operados e mantidos de acordo com sua finalidade. Sistemas ou equipamentos críticos, ou seja, aqueles cujo desempenho pode ter um impacto sobre a qualidade de produtos, devem ser qualificados. Estes podem incluir, se for o caso, os sistemas de purificação de água, sistemas de tratamento de ar, sistemas de ar comprimido e sistemas de vapor.	<b>RDC 17/2010</b>
2. O desempenho adequado e contínuo do equipamento é importante para assegurar a consistência de lote para lote. Equipamentos críticos devem, portanto, ser qualificados.	<b>RDC 17/2010</b>
3. O fabricante deve ter uma política de qualificação para os sistemas e equipamentos.	<b>RDC 17/2010</b>
4. Novos sistemas e equipamentos devem passar por todas as fases de qualificação, incluindo Qualificação de Projeto (QP), Qualificação de Instalação (QI), Qualificação de Operação (OQ) e Qualificação de Desempenho (QD), conforme apropriado.	<b>RDC 17/2010</b>
5. Sistemas e equipamentos devem ser submetidos à requalificação periódica, bem como requalificação após a mudança.	<b>RDC 17/2010</b>
6. A documentação relevante associada à qualificação, incluindo POPs, especificações e critérios de aceitação, certificados e manuais, deve ser mantida.	<b>RDC 17/2010</b>
7. A qualificação deve ser realizada de acordo com protocolos de qualificação pré-determinados e aprovados. Os resultados da qualificação devem ser registrados em relatórios de qualificação.	<b>RDC 17/2010</b>
8. A extensão da qualificação deve ser baseada na criticidade de um sistema ou equipamento (por exemplo: misturadores, autoclaves ou sistemas informatizados). Os requisitos do usuário devem ser considerados na decisão sobre a especificidade do projeto de um sistema ou equipamento.	<b>RDC 17/2010</b>
9. Um fornecedor adequado deve ser selecionado para o sistema ou equipamento apropriado (fornecedor qualificado).	<b>RDC 17/2010</b>

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
10. Sistemas e equipamento devem ser instalados corretamente de acordo com um plano de instalação e protocolo de qualificação de instalação.	<b>RDC 17/2010</b>
11. Requisitos para a calibração, manutenção e limpeza devem ser elaborados durante a instalação.	<b>RDC 17/2010</b>
12. Qualificação de Instalação deve incluir verificação e identificação de todos os elementos do sistema, peças, serviços, controles, medidores e outros componentes.	<b>RDC 17/2010</b>
13. Dispositivos de medição, controle e indicação devem ser calibrados de acordo com normas nacionais ou internacionais apropriadas, que são rastreáveis.	<b>RDC 17/2010</b>
14. Devem ser documentados registros para a instalação (relatório de qualificação de instalação) para indicar a conformidade da instalação, que deve incluir os detalhes do fornecedor e fabricante, nome do sistema ou equipamento, modelo e número de série, data de instalação, peças de reposição, os procedimentos relevantes e certificados.	<b>RDC 17/2010</b>
15. Sistemas e equipamentos devem operar corretamente e sua operação deve ser verificada de acordo com um protocolo de qualificação operacional.	<b>RDC 17/2010</b>
16. Parâmetros operacionais críticos devem ser identificados. Estudos sobre variáveis críticas devem incluir condições que abrangem limites operacionais superiores e inferiores e circunstâncias (condições de pior caso).	<b>RDC 17/2010</b>
17. Qualificação de Operação deve incluir verificação da operação de todos os elementos do sistema, peças, serviços, controles, medidores e outros componentes.	<b>RDC 17/2010</b>
18. Devem ser documentados registros para a verificação de operação (relatório de qualificação de operação) para indicar a conformidade da operação.	<b>RDC 17/2010</b>
19. Os procedimentos operacionais padronizados para a operação devem ser finalizados e aprovados.	<b>RDC 17/2010</b>
20. Treinamento para operados de sistemas e equipamentos devem ser promovidos e os registros de treinamento mantidos.	<b>RDC 17/2010</b>
21. Sistemas e equipamentos devem ser liberados para uso rotineiro após conclusão da qualificação de operação, desde que toda a calibração, limpeza, manutenção, treinamento e testes e resultados sejam considerados aceitáveis.	<b>RDC 17/2010</b>



<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
22. Sistemas e equipamentos devem apresentar desempenho consistente, de acordo com especificações de projeto. O desempenho deve ser verificado, de acordo com um protocolo de qualificação de desempenho.	<b>RDC 17/2010</b>
23. Devem ser documentados registros para a verificação do desempenho (relatório de qualificação de desempenho) para indicar a conformidade do desempenho ao longo de um período de tempo. Os fabricantes devem justificar o período selecionado durante o qual a qualificação de desempenho é feita.	<b>RDC 17/2010</b>
24. A requalificação de sistemas e equipamentos deve ser feita de acordo com uma programação definida. A frequência da requalificação pode ser determinada com base em fatores, tais como os resultados de análise alusivos à calibração, verificação e manutenção.	<b>RDC 17/2010</b>
25. Deve haver requalificação periódica. A extensão da requalificação após a mudança deve ser justificada com base em uma avaliação de risco de mudança. Requalificação após a mudança deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.	<b>RDC 17/2010</b>
26. Deve haver dados para apoiar e verificar o funcionamento adequado e desempenho dos sistemas e equipamentos que estão em uso por um período de tempo, e que não tinham sido submetidos a uma qualificação de instalação e operação. Estes devem incluir parâmetros de operação, calibração, manutenção e manutenção preventiva, procedimentos operacionais padronizados e registros.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>XVII - Subtópico: Validação de Processos Não-Estéreis / Requisitos técnicos <sup>(4)</sup></b>	
1. Os princípios de planejamento, organização e realização de validação de processo são semelhantes aos de qualificação. Devem ser seguidos de acordo com protocolos de validação de processo, os dados devem ser coletadas e analisadas com critérios de aceitação pré-determinados e relatados em relatórios de validação de processos.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
2. A validação de processo deve contemplar as etapas e parâmetros críticos (por exemplo, aqueles que podem ter impacto sobre a qualidade do produto) no processo de fabricação de um produto farmacêutico.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
3. A política e abordagem para validação de processo devem ser documentadas, por exemplo, em um plano mestre de validação, e deve incluir as etapas e os parâmetros críticos do processo.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
4. A validação de processo normalmente deve começar somente quando a qualificação de sistemas de apoio e equipamentos for concluída. Em alguns casos, a validação de processo pode ser realizada simultaneamente com qualificação de desempenho.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>

**APÊNDICE 2 – Tópico: Validação (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
5. A validação de processo normalmente deve ser concluída antes da fabricação do produto que se destina à venda (validação prospectiva). A validação de processo durante a produção de rotina também pode ser aceitável (validação concorrente).	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
6. Fatores ou parâmetros críticos que podem afetar a qualidade do produto devem ser identificados durante o desenvolvimento do produto. Para alcançar isso, o processo de produção deve ser dividido em etapas individuais, e cada etapa deverá ser avaliada (por exemplo, com base na experiência ou considerações teóricas).	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
7. A criticidade dos fatores ou parâmetros críticos deve ser determinada através de um desafio de "piores casos", sempre que possível. A validação deve ser realizada de acordo com um protocolo de validação.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
8. Todos os equipamentos, o ambiente de produção e métodos analíticos a serem utilizados devem ser totalmente validados/qualificados (por exemplo, durante a qualificação de instalação e qualificação de operação).	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
9. O pessoal que participa dos trabalhos de validação deve ser devidamente treinado.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
10. A documentação de fabricação do lote a ser utilizada deve ser preparada após os parâmetros críticos do processo serem identificados, as configurações das máquinas, especificações dos componentes e as condições ambientais serem determinadas e especificadas.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
11. Um número de lotes do produto final deve então ser produzido. O número de lotes produzidos neste exercício de validação deve ser suficiente para permitir que o grau de variação normal e tendências sejam estabelecidos e forneçam dados suficientes para avaliação.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
12. Dados dentro dos parâmetros, a partir de pelo menos três lotes consecutivos, fornecendo um produto com a qualidade desejada podem ser considerados representativos para validação adequada do processo.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
13. Os lotes devem ser do mesmo tamanho, iguais aos lotes pretendido na produção em grande escala. Quando isto não for possível, o tamanho do lote reduzido deve ser considerado no desenho do protocolo e quando a produção em grande escala é iniciada, a validade de quaisquer suposições feitas deve ser demonstrada.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
14. Testes extensos devem ser realizados sobre o produto em vários estágios durante o processo de fabricação dos lotes, inclusive no produto final e sua embalagem. Os resultados devem ser documentados no relatório de validação.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
15. A conclusão e recomendações devem ser feitas ao longo do monitoramento e controles em processo necessários para a produção de rotina, com base nos resultados obtidos.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
16. A conclusão e recomendações devem ser incorporadas nos documentos de fabricação e embalagem dos lotes e / ou POPs para uso rotineiro. Limites e frequências de testes e monitoramento devem ser especificados. Ações a serem tomadas em caso de ultrapassagem desses limites devem ser especificadas.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
17. Lotes fabricados, como parte dos trabalhos de validação, e que se destinam para venda ou distribuição, devem ter sido fabricados sob condições que cumpram integralmente os requisitos de Boas Práticas de Fabricação e a autorização de comercialização (quando aplicável).	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>
18. Os produtos fabricados por processos que forem submetidos a mudanças não devem ser liberados para venda sem a plena consciência e consideração da mudança e seu impacto sobre o processo de validação.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2006</b>

- (1) Abordagem mais pormenorizada através de Guia: Guias relacionados à Garantia da Qualidade/2006.**
- (2) Maior exigência através da RE n.º 899/2003 – Guia para Validação de Métodos Analíticos.**
- (3) Abordagem mais pormenorizada através de Guia: Guia de Validação de Sistemas Computadorizados/2010.**
- (4) Abordagem mais pormenorizada através de Guia: Guias relacionados à Garantia da Qualidade/2006.**

**APÊNDICE 3 – Tópico: Água para uso farmacêutico (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA)**

OMS	ANVISA
<b>I - Subtópico: Exigências Gerais para Sistemas de Água para uso farmacêutico/ Requistostécnicos</b>	
1. Os sistemas de produção, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico devem ser planejados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada.	<b>RDC 17/2010</b>
2. Os sistemas não devem ser operados além de sua capacidade planejada. Se for necessário, dependendo de demandas futuras planejadas, o sistema pode ser projetado a fim permitir aumentos de capacidade ou permitir a modificação. Todos os sistemas, independentemente da sua dimensão e capacidade, deve ter recirculação e volume adequados para assegurar que o sistema seja bem controlado quimicamente e microbiologicamente.	<b>RDC 17/2010/ Guia 2013</b>
3. Qualquer manutenção ou modificação não planejada deve ser aprovada pela Garantia da Qualidade, usando controle de mudanças.	<b>RDC 17/2010</b>
4. As fontes de água e a água tratada devem ser monitoradas regularmente quanto à qualidade química e microbiológica. O desempenho dos sistemas de purificação, armazenamento e distribuição deve ser monitorado. Os registros dos resultados do monitoramento e das ações tomadas devem ser mantidos por um período definido de tempo.	<b>RDC 17/2010</b>
5. Quando a sanitização química dos sistemas de água fizer parte do programa de controle de biocontaminação, deve ser utilizado um procedimento para garantir que o agente sanitizante foi retirado com eficácia.	<b>RDC 17/2010</b>
<b>II- Subtópico: Especificações de qualidade da água / Requisitos técnicos</b>	
1. A água potável deve ser fornecida sob pressão positiva contínua em um sistema de encanamento sem quaisquer defeitos que possam levar à contaminação de qualquer produto. Devem ser realizados testes periodicamente para confirmar que a água atende aos padrões exigidos para água potável.	<b>RDC 17/2010</b>

OMS	ANVISA
<p>2. A água purificada deve ser preparada a partir de uma fonte de água potável, com qualidade mínima da água de alimentação. Deve atender as especificações de pureza química e microbiológica, com medidas adequadas e limites de alerta de farmacopéias aceitas pela autoridade sanitária. Deve ser protegida contra a contaminação e proliferação microbiana. A água purificada pode ser preparada por uma combinação de osmose reversa, eletro-deionização, ultrafiltração e compressão de vapor. Contudo, o mais comum é uma combinação dessas tecnologias. Os níveis de alerta para o sistema de água devem ser determinados.</p>	<p><b>RDC 17/2010/ Guia 2013</b></p>
<p>3. A água para injetáveis deve ser preparada a partir de água potável (normalmente com a continuação do tratamento) ou água purificada, com qualidade mínima da água de alimentação. Deve atender as especificações de pureza química e microbiológica, com medidas adequadas e limites de alerta de farmacopéias aceitas pela autoridade sanitária. Também deve ser protegida contra a contaminação e proliferação microbiana. A água para injetáveis deve ser utilizada em preparações de produtos estéreis. A água para injetáveis também deve ser utilizada no enxágue final após limpeza de equipamentos e componentes que entram em contato com produtos estéreis. O vapor, quando entrar em contato com um produto estéril em seu recipiente final ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis, deve atender às especificações para água para injetáveis, quando condensado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p><b>III- Subtópico: Métodos de purificação da água / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. Os seguintes itens devem ser considerados ao selecionar o método de tratamento da água: a especificação da qualidade da água; a quantidade de água necessária pelo fabricante; a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais; a disponibilidade de instalações de apoio adequadas para conexão do sistema (água bruta, eletricidade, aquecimento de vapor, água gelada, ar comprimido, sistema de esgoto, ar de exaustão); estratégia de sanitização; a disponibilidade de equipamentos de tratamento de água no mercado; a confiabilidade e a robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento; o rendimento ou eficiência do sistema de purificação; a capacidade de manter adequadamente o equipamento de purificação de água; a continuidade do uso operacional e tempo de inatividade planejado e o total de custos do ciclo de vida (capital e operacional, incluindo manutenção).</p>	<p><b>RDC 17/2010/ Guia 2013</b></p>

**APÊNDICE 3 – Tópico: Água para uso farmacêutico (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>2. As especificações para os equipamentos de purificação da água, sistemas de armazenamento e distribuição devem considerar os seguintes itens: a localização da planta; extremos de temperatura que o sistema irá encontrar; risco de contaminação a partir de lixívia de materiais de contato; impacto adverso de materiais de contato adsorvíveis; projeto que permita a sanitização do sistema, quando exigido; resistência à corrosão; ser livre de vazamentos; configuração para evitar a proliferação microbológica; tolerância a agentes de limpeza e sanitização (térmicos e/ou químicos); estratégia de sanitização; capacidade do sistema e exigências de produção e instalação de todos os instrumentos, pontos de amostragem necessários para permitir que todos os parâmetros críticos do sistema sejam monitorados.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>3. O projeto, a configuração e o desenho dos equipamentos de purificação da água e dos sistemas de armazenamento e distribuição também devem considerar as seguintes variáveis físicas: capacidade de coletar amostras; espaço disponível para a instalação; cargas estruturais sobre os prédios; possibilidade de acesso adequado para manutenção; e capacidade de manusear produtos químicos de regeneração e sanitização química com segurança.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>4. A qualidade da água potável deve ser monitorada de forma rotineira. Devem ser realizados testes adicionais, caso haja qualquer alteração na fonte da água bruta, nas técnicas de tratamento ou na configuração do sistema. Se a qualidade da água potável mudar significativamente, o uso direto dessa água em processos farmacêuticos, ou como água de alimentação para etapas posteriores de tratamento, deve ser revisto e o resultado da revisão deve ser documentado.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>5. Nos casos em que a água potável for derivada de um sistema próprio para o tratamento de água bruta, as etapas de tratamento da água utilizadas e a configuração do sistema devem ser documentadas. As alterações no sistema ou em seu funcionamento não devem ser realizadas até que se conclua a revisão e a alteração seja aprovada pela Garantia da Qualidade, conforme procedimentos de controle de mudanças.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>6. Nos casos em que a água potável é armazenada e distribuída, os sistemas de armazenamento devem permitir a manutenção da qualidade da água antes do seu uso. Após qualquer armazenamento, devem ser realizados testes de acordo com uma metodologia definida. Quando a água é armazenada, o seu uso deve garantir uma renovação suficiente para prevenir estagnação.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>7. O equipamento e os sistemas utilizados para produzir água potável devem permitir a drenagem e sanitização. Os tanques de armazenamento devem ser fechados com respiradores protegidos adequadamente e devem permitir a inspeção visual, drenagem e sanitização.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

OMS	ANVISA
<p>8. Os seguintes itens devem ser considerados ao configurar um sistema de purificação de água: a qualidade da água de alimentação e sua variação sazonal; a quantidade de água necessária pelo fabricante; a especificação exigida de qualidade da água; a seqüência exigida de etapas de purificação; o consumo de energia; a extensão exigida do pré-tratamento para proteger os passos finais de purificação; a otimização do desempenho, incluindo rendimento e eficiência da unidade de tratamento; a localização adequada dos pontos de amostragem, de forma a evitar contaminação e a adoção de instrumentos para medida de alguns parâmetros do sistema, por exemplo: fluxo, pressão, temperatura, condutividade, pH e carbono orgânico total.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>9. Deve ser feita a avaliação periódica de possíveis contaminações microbiológicas. Devem ser adotadas medidas para o controle de contaminação, como retrolavagem, sanitização química ou térmica e regeneração frequente, de forma a evitar a contaminação do sistema e formação de biofilmes. Deve-se considerar a possibilidade de todos os componentes de tratamento da água serem mantidos com fluxo contínuo para inibir o crescimento de microorganismos.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>10. Devem ser adotados mecanismos de controle microbiológico e sanitização para os sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos ficarem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água. O método para sanitização de cada etapa da purificação deve incluir verificação da remoção de quaisquer agentes utilizados e deve ter a evidência documentada de sua eficácia.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>11. As seguintes recomendações devem ser consideradas na produção de água purificada: manutenção preventiva do sistema é recomendada em todos os momentos; controle da temperatura no sistema de trocador de calor ou arrefecimento para reduzir o risco de crescimento microbiano (orientação valor &lt;25 ° C); fornecimento de desinfecção ultravioleta; seleção de componentes de tratamento de água que podem ser periodicamente higienizados termicamente; aplicação de sanitização química (incluindo agentes, tais como ozônio, peróxido de hidrogênio e / ou ácido peracético) e sanitização térmica a &gt; 65 ° C.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>12. Os seguintes itens devem ser considerados no planejamento de um sistema de produção de água para injetáveis e definição de especificações de requisitos do usuário: a qualidade da água de alimentação; a especificação exigida de qualidade da água; a quantidade de água; a otimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar frequentes inícios/paradas do sistema e as funções de descarga e esvaziamento.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

OMS	ANVISA
<p><b>IV - Subtópico: Sistemas de armazenamento e distribuição de água / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento online e offline para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>2. Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, válvulas e armações, lacres, diafragmas e instrumentos devem ser selecionados para satisfazer os seguintes objetivos: <u>compatibilidade</u>: todos os materiais usados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele; <u>prevenção de vazamento</u>: todos os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico não podem apresentar vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho; <u>resistência à corrosão</u>: a água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificação. Quando a passivação é realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso, e o processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido; <u>acabamento interno liso</u>: devem ser utilizadas superfícies internas lisas que ajudam a evitar aspereza e fissuras no sistema de água para uso farmacêutico; <u>soldagem</u>: os materiais selecionados do sistema devem ser facilmente soldados, de forma controlada; <u>desenho de flanges, juntas e válvulas</u>: quando são utilizadas flanges, juntas e válvulas, estas devem ter desenho higiênico ou sanitário. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos são usados e que estão encaixados e ajustados corretamente; <u>documentação</u>: todos os componentes do sistema devem ser plenamente documentados; e <u>materiais</u>: devem ser utilizados materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema, como o aço inox 316L (baixo teor de carbono) e o fluoreto de polivilideno.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>3. Os equipamentos de tratamento de água e os sistemas de armazenamento e distribuição utilizados para água purificada e água para injetáveis devem ser projetados a fim de evitar a contaminação microbológica durante o uso e proporcionar o emprego de técnicas de sanitização ou esterilização do sistema após intervenções para manutenção ou modificação. Tais técnicas devem ser consideradas durante o planejamento do projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>



OMS	ANVISA
<p>4. Sistemas que funcionam e são mantidos em temperaturas elevadas, por exemplo &gt; 65 °C, em geral, são menos suscetíveis à contaminação microbiológica do que sistemas mantidos em temperaturas mais baixas. Quando se exigem temperaturas mais baixas, devido aos processos de tratamento de água empregados ou às exigências de temperatura para a água em uso, devem ser tomadas precauções especiais pra evitar o ingresso e a proliferação de contaminantes microbiológicos.</p>	<p><b>RDC 17/2010/ Guia 2013</b></p>
<p>5. A capacidade do recipiente de armazenamento deve ser determinada com base nos seguintes requisitos: é necessário estabelecer uma capacidade intermediária entre a capacidade de geração do sistema de água e o consumo nos diferentes pontos de uso; o equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência e a capacidade deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falha do equipamento de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>6. Os seguintes itens devem ser considerados para o controle eficiente de contaminação: o espaço entre a superfície da água e a tampa do reservatório é uma área de risco em que gotas de água e ar podem entrar em contato em temperaturas que incentivam a proliferação de microorganismos; os reservatórios devem ser configurados para evitar zonas mortas em que possa haver contaminação microbiológica; filtros de ventilação são colocados em reservatórios para permitir que o nível interno de líquido flutue. Os filtros devem reter bactérias, devem ser hidrofóbicos e devem ser configurados idealmente para permitir teste de integridade no local. Testes offline também são aceitáveis e quando são utilizadas válvulas de alívio de pressão e discos de ruptura em reservatórios para protegê-los contra pressurização excessiva, tais componentes devem ter desenho sanitário.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>7. A distribuição de água purificada e de água para injetáveis deve ser realizada utilizando preferencialmente um anel de circulação contínua. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição deve ser controlada.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>8. A filtração não deve ser utilizada nos anéis de distribuição ou em pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem mascarar a contaminação do sistema.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>9. Quando trocadores de calor são empregados para aquecer ou resfriar água para uso farmacêutico dentro de um sistema, devem ser tomadas precauções para evitar que o equipamento de aquecimento ou resfriamento contamine a água.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>
<p>10. As bombas de circulação devem ter desenho sanitário que evitem a contaminação do sistema.</p>	<p><b>RDC 17/2010</b></p>

OMS	ANVISA
11. A utilização de técnicas de controle de biocontaminação deve ser considerada isoladamente ou em conjunto, a fim de evitar utilização de água fora das especificações estabelecidas.	RDC 17/2010
<b>V - Subtópico: Considerações operacionais / Requisitos técnicos</b>	
1. Todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto, portanto devem ser qualificados. O processo de qualificação deve seguir procedimentos previamente escritos e aprovados. Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação.	RDC 17/2010
2. Devem ser consideradas no processo de qualificação possíveis variações sazonais que venham a afetar a qualidade da água para uso farmacêutico.	RDC 17/2010
3. Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotadas ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina.	RDC 17/2010
4. O monitoramento deve incluir uma combinação de monitoramento online de parâmetros de processo, bem como testes offline para verificação do atendimento às especificações químicas e microbiológicas. As amostras offline devem ser coletadas de pontos de uso e pontos específicos de amostragem. As amostras dos pontos de uso devem ser coletadas de forma similar à adotada quando a água está sendo utilizada. Devem ser realizados testes para garantir o cumprimento da especificação farmacopéica, bem como análise de tendência dos dados de monitoramento.	RDC 17/2010
5. Deve ser estabelecido um programa de manutenção do sistema de água, que considere os seguintes itens: frequência definida para equipamentos e instrumentos do sistema; programa de calibração; procedimentos para tarefas específicas; controle das peças a serem utilizadas; cronograma e instruções de manutenção; registro, revisão e aprovação do serviço executado e registro e revisão de problemas e falhas durante a manutenção.	RDC 17/2010
6. Os sistemas de água devem ser revisados em intervalos regulares adequados. A equipe de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia da qualidade, operações e manutenção. A revisão deve considerar tópicos, tais como: mudanças realizadas desde a última revisão; desempenho do sistema; confiabilidade; tendências de qualidade; falhas; investigações; resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento; alterações na instalação; atualização da documentação de instalação; livros de registros e situação da lista atual de procedimentos operacionais.	RDC 17/2010

OMS	ANVISA
<p>7. Para os novos sistemas, ou sistemas que apresentam instabilidade ou falta de confiabilidade, o seguinte também deve ser revisto: necessidade de investigação; ações corretivas e preventivas; Qualificação (QP, teste de aceitação de fábrica, QI, teste local de aceitação, QO, QD) ou equivalente documentação de verificação, e as fases de monitoramento do sistema.</p>	<p>RDC 17/2010</p>
<p><b>VI - Subtópico: Inspeções dos Sistemas de Água / Requisitos técnicos</b></p> <p>1. Os fabricantes devem considerar a realização de auditoria de rotina e autoinspeção dos sistemas de água estabelecidos.</p>	<p>Não Há</p>
<p>2. A inspeção ou auditoria deve verificar alguns itens, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- um desenho atual do sistema de água com todos os equipamentos do sistema a partir da entrada para os pontos de utilização, juntamente com pontos de amostragem e as suas designações;</li> <li>- desenhos de tubulações aprovados (por exemplo, ortográficas e / ou isométricos);</li> <li>- um plano de amostragem e monitoramento com um desenho de todos os pontos de amostra;</li> <li>- programa de treinamento para coleta de amostras e testes;</li> <li>- a definição de alerta de monitoramento e níveis de ação;</li> <li>- resultados de monitoramento e avaliação de tendências;</li> <li>- inspeção da última revisão anual do sistema;</li> <li>- revisão de todas as alterações feitas no sistema desde a última auditoria e um cheque que comprove que o controle de mudança foi implementado;</li> <li>- revisão dos desvios registrados e suas investigações;</li> <li>- inspeção geral do sistema para o estado e condição;</li> <li>- revisão de manutenção, falha e de reparo;</li> <li>- calibração e padronização de instrumentos críticos.</li> </ul>	<p>Não Há</p>

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA)**

OMS	ANVISA
<b>I - Subtópico: Proteção / Requisitos técnicos</b>	
1. Áreas para a fabricação de medicamentos, onde matérias-primas e produtos farmacêuticos, utensílios, material de embalagem primária e equipamentos são expostos ao meio ambiente, devem ser classificadas como "áreas limpas", "zonas limpas", "áreas controladas" ou "salas limpas".	<b>Guia 2013</b>
2. A classificação de uma determinada área limpa depende de uma série de critérios que devem ser abordados em etapas de projeto e qualificação. Um equilíbrio adequado entre os diferentes critérios serão requeridos em ordem para criar uma eficiente área limpa.	<b>Guia 2013</b>
3. Alguns dos critérios básicos a serem considerados devem incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• acabamentos e estrutura do edifício/edificação</li> <li>• filtração do ar</li> <li>• taxa de renovação do ar</li> <li>• pressão da sala</li> <li>• localização de terminais aéreos e fluxo direcional</li> <li>• temperatura</li> <li>• umidade</li> <li>• fluxo de material</li> <li>• fluxo de pessoal</li> <li>• movimento equipamentos</li> <li>• processo que está sendo realizado</li> <li>• condições do ar exterior</li> <li>• ocupação</li> <li>• tipo de produto.</li> </ul>	<b>Guia 2013</b>
4. A filtração de ar e taxa de mudança/renovação de ar deve assegurar que a classificação da área limpa é atingida.	<b>Guia 2013</b>

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>5. As taxas de trocas de ar em áreas de fabricação de produtos não estéreis normalmente são determinadas pelas seguintes considerações (podendo variar entre 6 e 20 trocas por hora):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando uma área produtiva requer classificação específica nas condições em repouso e/ou em operação, a taxa de troca de ar deve ser definida de acordo com a necessidade de limpeza;</li> <li>• As características do produto (por exemplo, liberação de odores, higroscopicidade, etc.);</li> <li>• A qualidade e a filtração do ar de alimentação (ar “fresco”);</li> <li>• A quantidade de partículas geradas pelo processo de fabricação;</li> <li>• A quantidade de partículas geradas pelos operadores;</li> <li>• A configuração da sala e os locais de insuflamento e exaustão de ar;</li> <li>• Quantidade de ar suficiente para “limpar” o ar da área;</li> <li>• Quantidade de ar suficiente para neutralizar a carga térmica gerada dentro da sala;</li> <li>• Ar suficiente para equilibrar as taxas de exaustão;</li> <li>• Ar suficiente para manter os diferenciais de pressão requeridos entre áreas.</li> </ul>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>6. Se a classificação da sala é especificada, o fabricante deve indicar quando isto é atingido, por exemplo, em condições "como construído", "em repouso "ou "em operação".</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>7. Os testes de classificação na condição "como construído" devem ser realizados na sala, na ausência de qualquer material ou pessoal.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>8. Os testes de classificação na condição “em repouso” devem ser realizados na sala com a operação de equipamentos, mas sem qualquer operador.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>9. Os testes de classificação na condição “em operação” devem ser realizados na sala durante o processo produtivo de rotina, com a operação de equipamentos e o número normal de pessoal presente.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>10. Materiais e produtos devem ser protegidos contra a contaminação e a contaminação cruzada durante todas as fases de fabricação.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>11. Contaminação pelo ar deve ser controlada através de eficaz ventilação e filtração.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
12. Contaminantes externos devem ser removidos pela filtração eficaz do ar de alimentação.	Guia 2013
13. Contaminantes internos devem ser controlados por diluição e <i>flushing</i> de contaminantes na sala, ou pelo deslocamento de fluxo de ar	Guia 2013
14. Partículas em suspensão e o grau de filtração devem ser considerados parâmetros críticos com referência ao nível requerido de proteção do produto.	Guia 2013
15. Pessoal não deve ser uma fonte de contaminação.	Guia 2013
16. O nível de proteção e limpeza do ar para diferentes áreas deve ser determinado de acordo com o produto a ser fabricado, o processo fabril e a susceptibilidade do produto a degradação.	Guia 2013
17. Os tipos de filtros utilizados para diferentes aplicações dependem da qualidade do ar ambiente, do ar de retorno (quando aplicável) e também das taxas de troca de ar.	Guia 2013
18. Na seleção de filtros, o fabricante deve considerar outros fatores, tais como contaminantes existentes no ar e das exigências regulatórias e requisitos específicos dos produtos. Uma boa pré-filtração estende a vida dos filtros mais caros.	Guia 2013
19. Materiais de componentes de um sistema AVAC devem ser selecionados com cuidado, de modo que eles não se tornem uma fonte de contaminação.	Guia 2013
20. Quando possível, dampers de ventilação, filtros e outros componentes devem ser projetados e posicionados, de modo que eles fiquem acessíveis a partir do exterior das áreas produtivas, para fins de manutenção.	Guia 2013
21. O fluxo de ar direcionado dentro das áreas de produção ou de embalagem deve ajudar na prevenção da contaminação. O fluxo de ar deve ser planejado, de modo a minimizar a contaminação do produto pelos operadores e também proteger o operador de inalação de partículas.	Guia 2013
22. Componentes de distribuição de ar AVAC devem ser projetados, instalados e localizados, a fim de prevenir contaminação ambiental.	Guia 2013
23. As cabines de pesagem ou amostragem devem prover um padrão de fluxo de ar unidirecional para fornecer proteção para o operador e também para o produto. Elas também devem promover um ligeiro influxo de ar da sala onde ela está instalada, de forma a reforçar a contenção. A contenção de pós dispersados deve ser demonstrada por meio de testes de padrão de ar (testes de fumaça) ou outros testes adequados. As cabines de fluxo de ar unidirecional podem também ser utilizadas em outras etapas de processos produtivos que geram grande quantidade de pós.	Guia 2013

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

<b>OMS</b>	<b>ANVISA</b>
24. A amostragem de materiais tais como materiais-primas, embalagem primária, deve ser realizada nas mesmas condições ambientais necessárias para o posterior processamento do produto.	<b>Guia 2013</b>
25. A velocidade de fluxo de ar unidirecional deve ser tal que não perturbe a sensibilidade das balanças nas áreas de pesagem. Se necessário, a velocidade pode ser reduzida para evitar imprecisões durante a pesagem, desde que o fluxo de ar seja mantido em um padrão suficiente para proporcionar contenção.	<b>Guia 2013</b>
26. Os sistemas convencionais de fluxo de ar unidirecional utilizados quando uma limpeza de ar grau A é requerida devem ter uma velocidade homogênea de fluxo de ar de cerca de 0,36-0,54 m/s.	<b>Guia 2013</b>
27. A posição em que o operador permanece em relação à fonte de liberação de pó e o fluxo de ar deve ser determinada de forma a assegurar que o operador não fique no caminho do fluxo de ar, tornando-se uma fonte de contaminação do produto.	<b>Guia 2013</b>
28. Uma vez que o sistema foi projetado e qualificado com uma especificação de disposição para os operadores e os processos, isto deve ser mantido de acordo com POP.	<b>Guia 2013</b>
29. A direção do fluxo de ar deve ser escolhida, e documentada em procedimentos, de tal forma que o operador não fique exposto ao pó, e também de forma que o operador não coloque em risco a qualidade e a segurança do produto.	<b>Guia 2013</b>
30. A infiltração de ar filtrado em uma planta farmacêutica não deve ser uma fonte de contaminação.	<b>Guia 2013</b>
31. Instalações de fabricação devem normalmente ser mantidas a uma pressão positiva em relação ao ambiente exterior, para limitar a entrada de contaminantes. Quando instalações necessitarem ser mantidas a pressões negativas em relação à pressão ambiente, cuidados adicionais devem ser tomados.	<b>Guia 2013</b>
32. A escolha da localização da planta produtiva, que deve ser cuidadosamente feita considerando-se as áreas circundantes. Deve-se também dar atenção especial a estrutura de construção dessas instalações, que deve ser bem selada.	<b>Guia 2013</b>
33. Áreas de pressão negativa devem, na medida do possível, ser encapsuladas por áreas circundantes que possuam insuflamento ativo de ar, de modo que apenas o ar limpo possa infiltrar-se na área controlada.	<b>Guia 2013</b>
34. Em áreas multipropósito, medidas devem ser tomadas sobre os impactos de uma possível contaminação cruzada causada pelo compartilhamento de unidades de tratamento de ar entre diferentes áreas produtivas.	<b>Guia 2013</b>
35. A escolha dos diferenciais de pressão deve ser realizada considerando o produto e/ou o método produtivo empregado e, portanto cada instalação deve ser individualmente avaliada de acordo com o produto manuseado e nível de proteção exigido.	<b>Guia 2013</b>

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
36. Diferencial de pressão deve ser suficiente para garantir a contenção de pós e prevenção de inversão de fluxo, mas não deve ser tão alto que crie problemas de turbulência.	Guia 2013
37. Um diferencial de pressão de 15 Pa é normalmente utilizado para alcançar a contenção entre duas diferentes zonas adjacentes, mas pressões entre 5 e 20 Pa podem ser aceitáveis. Baixos diferenciais de pressão podem ser aceitos quando antecâmaras do tipo “pia” ou “bolha” são utilizadas para segregar diferentes áreas.	Guia 2013
38. Baixos diferenciais de pressão podem ser aceitos quando antecâmaras do tipo “pia” ou “bolha” são utilizadas para segregar diferentes áreas.	Guia 2013
39. Devem ser utilizados medidores de pressão devidamente calibrados, para garantir que os diferenciais de pressão se mantenham dentro dos valores projetados para a área.	Guia 2013
40. Antecâmaras podem ser importantes componentes no ajuste e manutenção de sistemas de diferenciais de pressão e também para limitar a contaminação.	Guia 2013
41. As portas das antecâmaras devem abrir na direção da área com maior pressão, de forma que quando fechada, a pressão auxilie a mantê-la fechada.	Guia 2013
42. As portas que abrem na direção da sala com menor diferencial de pressão devem possuir travas fortes o suficiente para mantê-las fechadas e evitar que o diferencial de pressão force a abertura. Deve haver um método para controlar que ambas as portas da antecâmara não sejam abertas ao mesmo tempo ou, alternativamente, elas devem ser intertravadas.	Guia 2013
43. A determinação de quais portas devem ser intertravadas deve ser objeto de um estudo de avaliação de risco.	Guia 2013
44. Quando apropriado, devem ser utilizadas barreiras impermeáveis, tais como os sistemas fechados e sistemas de transferência por bombas peristálticas ou a vácuo, para prevenir contaminação entre duas diferentes zonas.	Guia 2013
45. Onde apropriado, a temperatura e a umidade relativa devem ser controladas, monitoradas e registradas. Essas medidas visam assegurar o fornecimento das condições necessárias a qualidade dos materiais e produtos, ao correto funcionamento de equipamentos e, quando aplicável, ao conforto dos operadores.	Guia 2013
46. Valores de temperatura e umidade relativa máximos e mínimos devem ser apropriados e especificados. Se pertinente, devem ser definidos limites de alerta e ação para temperatura e umidade.	Guia 2013



**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
47. A faixa de funcionamento ou tolerância entre os valores mínimo e máximo aceitáveis não deve ser demasiadamente estreita, uma vez que ela pode ser difícil de ser mantida e aumenta os custos de funcionamento.	Guia 2013
48. Salas ou instalações nas quais produtos que exigem baixa umidade relativa são processados devem possuir paredes e tetos bem selados e devem ser separadas das áreas adjacentes com maior umidade relativa do ar por meio de antecâmaras.	Guia 2013
49. Devem também ser tomadas precauções para evitar a migração de umidade que aumenta a carga sobre o sistema AVAC.	Guia 2013
50. Devem ser evitados umidificadores, se possível, uma vez que eles podem se tornar fontes de contaminação, como por exemplo, promoverem crescimento microbiano. Quando e requerida, a umidade deve ser fornecida por meios adequados, tais como injeção de vapor. Porém, uma avaliação do risco da possibilidade de contaminação de produtos deve ser feita quando vapor for requerido para fins de umidificação.	Guia 2013
51. Filtros de ar não devem ser instalados imediatamente após umidificadores, uma vez que a umidade pode favorecer o crescimento bacteriano nas suas superfícies.	Guia 2013
52. Dessecantes químicos contendo sílica ou cloreto de lítio são aceitáveis para execução dessa função, contanto que não se tornem fontes de contaminação.	Guia 2013
53. Outros umidificadores, tais como sistemas de evaporação, atomizadores e sprays d'água não devem ser usados porque também oferecem risco de contaminação microbiana.	Guia 2013
<b>II - Subtópico: Controle de Partículas / Requisitos técnicos</b>	
1. Sempre que possível, fontes de contaminação como poeira e vapor devem ser removidas na fonte.	Guia 2013
2. Dutos de extração de poeira devem ser projetados com a velocidade de transferência suficiente para garantir que o pó é levado, e não se instala na canalização. Verificações periódicas devem ser realizadas para garantir que não há acúmulo de poeira no duto.	Guia 2013
3. A velocidade do ar normalmente é definida de acordo com a densidade do pó a ser extraído, ou seja, quanto mais denso for o pó, maior deveser a velocidade do ar.	Guia 2013
4. A direção do fluxo de ar deve ser escolhida, de tal forma que o operador não fique exposto ao pó, e também de forma que o operador não coloque em risco a qualidade e a segurança do produto.	Guia 2013

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
5. Ponto de extração unitário geralmente não é suficiente para capturar todos os contaminantes, e fluxo de ar unidirecional geral deve ser utilizado para auxiliar na remoção de poeira e vapores da sala.	Guia 2013
6. Normalmente, em uma sala operando com um padrão de ar turbulento, o ar introduzido por difusores localizados no teto deve ser removido ao fundo da sala, em uma posição próxima ao piso para ajudar na limpeza da sala. O fluxo correto desse ar pode ser verificado por meio de testes de fumaça.	Guia 2013
7. Quando são manipulados produtos particularmente perigosos, cuidados adicionais para controle da geração de contaminantes podem ser necessários, tais como o uso de caixas de luva ou isoladores.	Guia 2013
<b>III-Subtópico: Proteção do Ambiente / Requisitos técnicos</b>	
1. Pó, vapor e fumaça podem ser fontes de contaminação de produtos e devem ser retirados das áreas produtivas. Desta forma, deve-se tomar cuidado ao decidir os locais de geração e extração de tais contaminantes.	Guia 2013
2. O ar coletado em áreas produtivas e equipamento, tais como provenientes de leitos fluidizados e equipamentos de revestimento de comprimidos, ou proveniente de sistemas de extração podem carrear grande quantidade de pó, logo, este ar deve ser filtrado para prevenir contaminação ambiental.	Guia 2013
3. Quando as substâncias contaminantes não são altamente potentes, filtros finais no sistema de exaustão devem ser finos, com classificação F9 de acordo com a EN 779.	Guia 2013
<b>IV-Subtópico: Projeto de sistemas e componentes AVAC / Requisitos técnicos</b>	
1. O ar tratado pode, depois de ser insuflado na área produtiva, ser totalmente descartado ou ter uma parcela recirculada. Nos sistemas que recirculam ar, a porcentagem de ar fresco utilizado para a renovação não deve ser determinada arbitrariamente, mas levando-se em conta, por exemplo, quantidade de ar fresco suficiente para compensar vazamentos da instalação e perda através de sistemas de exaustão; para cumprir com os regulamentos legais de construção; e para controle de odor.	Guia 2013
2. Quando sistemas automatizados forem utilizados para o monitoramento do sistema de tratamento de ar e das áreas produtivas, eles devem ser capazes de indicar condições de valores fora de especificação, sem atrasos, por meio de alarmes ou sistemas similares. Se esses sistemas forem usados como suporte a decisões críticas, eles devem ser validados.	Guia 2013
3. Não deve haver nenhum risco de contaminação (inclusive por fumaça e substâncias voláteis) e contaminação cruzada devido à recirculação do ar.	Guia 2013

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
4. Dependendo do tipo e da quantidade de contaminantes carregados na recirculação de ar, pode ser aceitável a recirculação desde que filtros HEPA sejam instalados no sistema de insuflamento ou no sistema de retorno para remover os contaminantes e, assim, evitar a contaminação cruzada. Os filtros HEPA para esta aplicação devem ser no mínimo H13, de acordo com a EN1822.	Guia 2013
5. Filtros HEPA podem não ser necessários em áreas de produção de medicamentos não estéreis quando o sistema de tratamento de ar abastece uma instalação dedicada e existem evidências de que não há possibilidade de contaminação cruzada.	Guia 2013
6. Quando a recirculação de ar é restrita a áreas onde não há geração de pós, tais como áreas utilizadas em etapas de embalagem secundária, pode também não haver necessidade de filtros HEPA no sistema.	Guia 2013
7. Não é recomendado que os filtros HEPA instalados terminalmente sejam ligados aos dutos de distribuição de ar por meio de um duto flexível. Porém, quando o duto flexível é usado, ele deve ser o mais curto possível e adequadamente fixado para suportar pressão.	Guia 2013
8. O ar utilizado para abastecer áreas onde são processados produtos altamente tóxicos, assim como o ar contaminado com solventes ou vapores inflamáveis não deve ser recirculado pelo sistema de tratamento de ar.	Guia 2013
9. Se rodas de recuperação de calor forem empregadas como forma de reaproveitamento de energia em áreas multipropósito, deveser conduzida uma avaliação de risco para determinar se esse componente do sistema de tratamento de ar não se tornara uma fonte de contaminação cruzada.	Guia 2013
10. O grau requerido de filtração do ar de exaustão depende dos contaminantes existentes no ar e das exigências regulatórias. Quando se trata de substâncias perigosas, é recomendada a utilização de no mínimo um filtro HEPA na exaustão de ar do sistema.	Guia 2013
<b>V-Subtópico: Comissionamento, qualificação e manutenção / Requisitos técnicos</b>	
1. O comissionamento deve incluir o balanceamento, ajustes, e teste de todos os componentes do sistema de tratamento de ar, para assegurar que os sistemas e componentes de um sistema AVAC foram projetados, instalados e testados de forma a operarem e serem mantidos de acordo com as Especificações de Requisitos de Usuários (ERU). O plano de comissionamento deve começar a ser estabelecido nas fases iniciais de um projeto, de modo que ele possa ser integrado nas atividades de qualificações e verificações.	Guia 2013
2. Devem ser registradas as atividades de comissionamento do sistema, de forma a evidenciar que todas as medidas de capacidade do sistema foram executadas.	Guia 2013

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
3. Antes de iniciar a instalação física do sistema, critérios de aceitação devem ser definidos para todos os parâmetros do sistema e os resultados das medições após instalação devem atendê-los de forma consistente.	Guia 2013
4. Posterior a instalação do sistema, os operadores devem ser treinados e instruídos quanto às atividades de operações de rotina e também de manutenção.	Guia 2013
5. O comissionamento deve ser um precursor para a qualificação do sistema e para a validação do processo.	Guia 2013
6. Uma abordagem baseada em risco deve ser adotada para identificar os requisitos mínimos para a qualificação e verificação do sistema AVAC.	Guia 2013
7. A qualificação do sistema de tratamento de ar deve ser descrita em um PMV. Devem ser definidas e documentadas a natureza e a extensão da qualificação, assim como os respectivos protocolos de testes a serem seguidos.	Guia 2013
8. Etapas da qualificação do sistema de ar devem incluir as qualificações do projeto (QP), instalações (QI), operações (QO) e desempenho (QD).	Guia 2013
9. Os parâmetros críticos e não críticos devem ser determinados por meio de uma análise de risco para todos os componentes do sistema de tratamento de ar, incluindo seus subsistemas e seus dispositivos de controles.	Guia 2013
10. Qualquer parâmetro, ou mesmo algum componentes do sistema, que possa afetar a qualidade do produto deve ser considerado como crítico e incluído no processo de qualificação.	Guia 2013
11. Sistemas considerados como não críticos e seus componentes não necessariamente exigem qualificação, mas devem seguir as Boas Práticas de Engenharia (BPE).	Guia 2013
12. Deve haver um procedimento descrevendo a forma de avaliação do impacto de mudanças no sistema de tratamento de ar, assim como em seus componentes e controles que possam afetar parâmetros críticos.	Guia 2013
13. A condição do projeto, faixas normais de operação, limites de alerta e de ação devem ser definidos e serem realista.	Guia 2013
14. Resultados fora dos limites especificados (por exemplo, desvios acima dos limites de ação) devem ser documentados formalmente e seus impactos devidamente investigados.	Guia 2013

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>15. Para uma instalação farmacêutica, com base em uma avaliação de risco, alguns dos parâmetros típicos do sistema de AVAC que devem ser qualificadas podem incluir: temperatura; umidade relativa do ar; fornecimento de quantidades de ar para todos os difusores; retorno de quantidades de ar ou exaustão do ar; número de trocas de ar nas salas; diferenciais de pressão entre diferentes áreas; padrões de fluxo de ar; velocidades de fluxo unidirecional; velocidade dos sistemas de contenção; testes de penetração de filtros <i>High-Efficiency Particulate Air</i> (HEPA); contagem de partículas; taxas de limpeza das salas; contagem de contaminantes microbianos no ar e em superfícies; operação de remoção de pós e; sistema de alerta ou alarme.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>16. O intervalo máximo de tempo entre os testes para qualificação/requalificação de um sistema AVAC deve ser definido pelo fabricante. O tipo de instalação em teste e o nível de proteção do produto devem ser considerados.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>17. Deve também estar prevista em procedimento a necessidade de requalificações quando qualquer alteração que possa afetar o desempenho do sistema e realizada.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>18. Se forem adotados procedimentos de economia de energia, tais como a redução do fluxo de ar durante horas em que não há atividades de produção, elas deverão ser acompanhadas de algumas medidas de precaução, a fim de garantir que os sistemas voltem a funcionar de acordo com condições ambientais adequadas necessárias ao processo e ao produto. Estas medidas devem ser baseadas em uma avaliação de risco para assegurar que não há possibilidade de qualquer impacto negativo sobre a qualidade dos produtos fabricados.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>19. Deve haver um programa formal de manutenção preventiva, e as execuções das atividades definidas neste programa devem ser registradas.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>20. Manuais de operação e manutenção, desenhos esquemáticos, protocolos e relatórios devem estar disponíveis e serem mantidos atualizados, contendo todas as alterações feitas no sistema.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>21. O pessoal de manutenção deve possuir formação adequada.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>22. Filtros HEPA, quando necessário, devem ser substituídos por especialistas ou pessoas devidamente treinadas, e testados para vazamentos depois de instalados.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p>23. Qualquer atividade de manutenção deve ser avaliada criticamente para determinar seu impacto na qualidade do produto, incluindo possíveis contaminações.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>

**APÊNDICE 4 – Tópico: Boas Práticas de Fabricação para aquecimento, ventilação e ar condicionado para formas farmacêuticas não-estéreis (Recomendações da OMS x Exigências da ANVISA) continuação**

OMS	ANVISA
<p>24. As atividades de manutenção devem ser agendadas para ocorrerem em horários em que não ha atividades de produção, e como um resultado de qualquer paralisação do sistema, deve ser feita uma avaliação de uma eventual necessidade de requalificação.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>
<p><b>VI-Subtópico: Instalações / Requisitos técnicos</b></p>	
<p>1. À medida que a eficiência do sistema e os níveis de pureza de ar obtidos são dependentes de um correto projeto e dos materiais de acabamento das instalações, os seguintes itens devem ser considerados: • antecâmaras, vestiários e outros tipos de passagens devem estar disponíveis e fornecerem trânsito protegido entre áreas com diferentes condições de limpeza. Estas áreas devem possuir sistemas adequados de insuflamento e extração de ar; • áreas como antecâmaras, vestiários e passagens devem ser concebidas de modo que as cascatas de pressão necessárias sejam alcançadas e mantidas; • diagramas detalhados contendo informações sobre cascatas de pressão, orientações de fluxo de ar e rotas de transito de operadores e de materiais devem ser elaborados e mantidos atualizados; • sempre que possível, pessoas e materiais não devem transitar de uma área de maior limpeza para outra de menor limpeza e novamente retornarem para áreas de maior limpeza. O transito de uma área de limpeza inferior para uma área de maior limpeza deve ser feito seguindo procedimentos de troca de uniformes e de descontaminação; e • a sala utilizada como etapa final para paramentação de operadores deve, no estado “em repouso”, possuir o mesmo grau de BPF da área para qual ela conduz.</p>	<p><b>Guia 2013</b></p>

### APÊNDICE 5 – Modelo de Formulário de Orientação

Formulário de Orientação para Elaboração de Dossiê para Produto Candidato a Pré-Qualificação de Medicamentos da OMS			
Dados do Produto			
Nome do Produto			
Princípio Ativo			
Forma Farmacêutica		Concentração	
Apresentação		Classe terapêutica	
Número do Lote		Número do Registro	
Documentação Necessária (requisitos técnicos obrigatórios)		Sim	Não
1. Considerações Gerais (Organização da Empresa)			
2. Pessoal			
3. Instalações e Equipamentos			
4. Especificações Técnicas do Produto			
5. Produção			
6. Controle de Qualidade			
7. Estabilidade			
8. Estudos Clínicos			
9. Distribuição e Comercialização			
10. Documentos Regulatórios			
Justificativa de ausência da documentação exigida pelo (s) setor (es) responsável (is)			
Observações			
Verificado por (Resp. Assuntos Regulatórios):		Data:	
Verificação por (Resp. Qualidade):		Data:	

## **APÊNDICE 6 – Proposta de Sumário para Manual de Procedimentos para Pré- Qualificação de Medicamentos junto à OMS**

### **Manual de Procedimentos para Pré-Qualificação de Medicamentos junto à OMS**

#### **Sumário**

1. Introdução
2. Glossário
3. Princípios e Objetivo
4. Etapas do Processo
5. Convite à Manifestação de Interesse
6. Dados e Informações a serem submetidas
7. Triagem de Dossiês apresentados
8. Avaliação dos Dossiês
9. Inspeção do Local de Fabricação
10. Relatórios e Comunicação dos Resultados da Avaliação
11. Resultado do Processo de Pré-Qualificação
12. Manutenção da Condição de Pré-Qualificação

#### **ANEXO A**

Orientações para Elaboração de Dossiê de Produto Candidato  
Descrição dos requisitos técnicos obrigatórios