

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



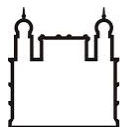
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS/CTM  
Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

**VALIDAÇÃO DO SISTEMA DE ÁGUA PURIFICADA NA INDÚSTRIA  
FARMACÊUTICA**

IVANEIDE ALEXANDRE PEREIRA BRANDÃO

RIO DE JANEIRO

2015



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



**IVANEIDE ALEXANDRE PEREIRA BRANDÃO**

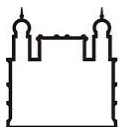
**VALIDAÇÃO DO SISTEMA DE ÁGUA PURIFICADA NA INDÚSTRIA  
FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães

RIO DE JANEIRO

2015



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



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

B817v Brandão, Ivaneide Alexandre Pereira

Validação do sistema de água purificada na indústria farmacêutica. /  
Ivaneide Alexandre Pereira Brandão . – Rio de Janeiro, 2015.

69f. ; 30 cm.

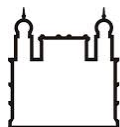
Orientador: Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em  
Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais  
Farmacêuticas, 2015.

Bibliografia: f. 64-69

1. Validação 2. Água purificada 3. Validação de sistema de água .  
4. Validação na Indústria Farmacêutica 5. Título.

CDD 615.1



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



## IVANEIDE ALEXANDRE PEREIRA BRANDÃO

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

### BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães  
Presidente da Banca (Orientador). Farmanguinhos/FIOCRUZ

---

Dra. Wanise Borges Gouvea Barroso  
Farmanguinhos/FIOCRUZ

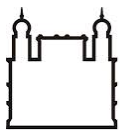
---

Dra. Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa

Rio de Janeiro

2015





Ministério da Saúde

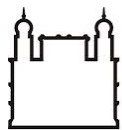
**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**



## DEDICATÓRIA

À minha família, sem a qual eu nada seria.



Ministério da Saúde

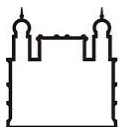
FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



“(…) Não levante a sua voz, melhore os seus argumentos”.

***Desmond Tutu***



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu esposo, Alexandre de Oliveira Brandão, pelo apoio incondicional nos momentos mais importantes da minha vida.

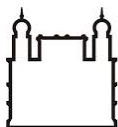
A minha filha, Ana Clara Pereira Brandão, por simplesmente existir e me alegrar a cada momento de minha vida mesmo quando faz suas pirracinhas.

Agradeço aos meus colegas do curso de Pós-Graduação, que proporcionaram ótimos momentos dentro e fora da sala de aula. Também tenho que ressaltar acima de tudo a minha Diretora e amiga Elda Falqueto pela preocupação e atenção enquanto concluí o Curso. Não posso deixar de mencionar os meus companheiros de trabalho da equipe UTL/STA e a própria instituição em si, que me deu a oportunidade, experiência, prática e propiciou a inspiração para o aprendizado na validação dos sistemas de água purificada na indústria farmacêutica.

Ao Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães, o meu muito obrigado pela paciência e atenção dedicadas à orientação deste trabalho de final de curso.

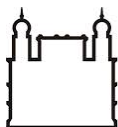
À coordenação do curso de Pós-Graduação Lato Sensu para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas pelo apoio constante.

À Fundação Oswaldo Cruz e ao Instituto Tecnológico de Fármacos – Farmanguinhos pelo apoio e oportunidade de cursar esta Pós-Graduação.



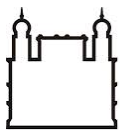
## RESUMO

A Indústria farmacêutica teve origem em meados do século XIX, com o aperfeiçoamento das técnicas experimentais nas áreas químicas e farmacológicas. As primeiras companhias surgiram nos Estados Unidos e Europa, sendo a maior parte delas, através de pequenos empreendimentos nacionais, como por exemplo, farmácias de manipulação. Os farmacêuticos e donos destas farmácias costumavam manufaturar alguns produtos que, às vezes, se constituíam em medicamentos bem-sucedidos, sob o aspecto comercial. As BPF são definidas como a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010). O cumprimento das BPF está dirigido à diminuição dos riscos, em qualidade e especificidade, associados a cada elemento da cadeia produtiva (Ex: sistemas de utilidades, equipamentos, insumos, metodologias analíticas, etc.) que participa de cada etapa da produção farmacêutica, haja vista o controle da qualidade realizado até a obtenção do produto final obedecer a um critério de amostragem dentro de um lote de produção (ANVISA, 2010). Um dos princípios básicos das BPF é o conceito de validação, definido como o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados. (ANVISA, 2010; WHO, 2005; EMEA, 2001). A abordagem da legislação relacionada à validação de sistemas de água para uso farmacêutico foi focada nas exigências atuais da ANVISA, centradas na RDC N°17 de 2010 que trata das Boas Práticas de Fabricação, e em legislações internacionais da Organização Mundial da Saúde (como o *WHO Technical Reports Series 929 e 937*) e da *Pharmaceutical Inspection Convention (PIC/S, 2009)* que abordam a validação de sistemas de água para uso farmacêutico.



## ABSTRACT

Pharmaceutical industry started its operations in the mid-nineteenth century with improvement of experimental techniques in the chemical and pharmaceutical areas. The first companies have emerged in the USA and Europe, most of them being through small national businesses such as drugstores. Pharmaceutical experts and owners of these drugstores used to manufacture some products that sometimes are formed into successful medicines under the trade aspect. Pharmaceutical rules like Good Manufacturing Products (GMP) are defined as the part of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to quality standards appropriate to its intended use and required by the registration (ANVISA, 2010). Compliance with GMP is aimed at reducing risks in quality and specificity associated with each element of the supply chain (e.g. utility systems, equipment, supplies, analytical methodologies, etc.) participating in each stage of pharmaceutical production there view the quality control performed to obtain the final product conform to a sampling criterion within a production lot (ANVISA, 2010). One of the basic principles of GMP is the concept of validation, defined as the documented act attesting that any procedure, process, equipment, material, operation or system actually leads to the expected results. (VISA, 2010; WHO, 2005; EMEA, 2001). Approach of the legislation related to the validation of water systems for pharmaceutical use it was focused on the current requirements of ANVISA with focus on RDC No. 17 of 2010. This rules deals with GMP and international laws of the World Health Organization (WHO) such as WHO Technical Reports Series 929 and 937 as well as the Pharmaceutical Inspection Convention (PIC / S, 2009) that address the validation of water systems for pharmaceutical use.



## LISTA DE SIGLAS

ANSI – *AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE* (INSTITUTO NACIONAL AMERICANO DE PADRONIZAÇÃO)

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

ASQ – *AMERICAN SOCIETY FOR QUALITY* (SOCIEDADE AMERICANA PARA QUALIDADE)

BPF – BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

CP – CONSULTA PÚBLICA

EMA – *EUROPEAN MEDICINES AGENCY* (AGÊNCIA EUROPÉIA DE MEDICAMENTOS)

FAT – TESTE DE ACEITAÇÃO DE FÁBRICA

FB – FARMACOPÉIA BRASILEIRA

FDA – *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* (ADMINISTRAÇÃO DE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS)

FQ – FERRAMENTAS DA QUALIDADE

ICH – *INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE* (CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO DOS REQUERIMENTOS TÉCNICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO)

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

PMV – PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO

POP – PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

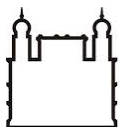
QD – QUALIFICAÇÃO DE *DESIGN* OU PROJETO

QI – QUALIFICAÇÃO DE INSTALAÇÃO

QO – QUALIFICAÇÃO DE OPERAÇÃO

QP – QUALIFICAÇÃO DE PERFORMANCE

RDC – RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



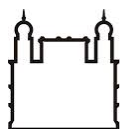
SNVS – SERVIÇO NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

TQM – *TOTAL QUALITY MANAGEMENT* (GESTÃO DA QUALIDADE TOTAL)

USP – *UNITED STATES PHARMACOPEIA* (FARMACOPÉIA AMERICANA)

VP – VALIDAÇÃO DE PROCESSO

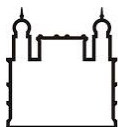
WHO – *WORLD HEALTH ORGANIZATION* (SIGLA EM INGLÊS PARA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE)



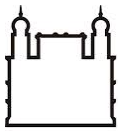
## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
1.1 Justificativa.....	15
1.2. Objetivo .....	16
1.2.1 <i>Objetivos Específicos</i> .....	16
1.3. Metodologia.....	17
2. A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA .....	18
2.1. Cenário Global .....	18
2.2. Cenário Brasileiro.....	26
3. LEGISLAÇÃO SANITÁRIA PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	36
3.1. Cenário Global .....	36
3.1.1 <i>FDA</i> .....	36
3.1.2 <i>Por que Validar?</i> .....	38
3.1.3 <i>Documentos e autoridades reguladoras</i> .....	38
3.1.4 <i>Autoridades cientificamente reconhecidas</i> .....	39
3.1.5 <i>Referências gerais sobre a gestão da qualidade</i> .....	40
3.1.6 <i>A importância do projeto para sistemas de geração e distribuição de água para uso farmacêutico</i> .....	40
3.2. Cenário brasileiro .....	42
3.2.2 <i>Tipos de validação</i> .....	43
3.2.3 <i>Abordagem para validação</i> .....	43
3.2.4 <i>Documentação associada à validação</i> .....	45
3.2.4.1 <i>O Plano Mestre de Validação (PMV)</i> .....	45
3.2.5 <i>Protocolos de qualificação (de projeto, de instalação, de operação e de performance)</i> .....	45
3.2.6 <i>Relatórios de qualificação (de projeto, de instalação, de operação e de desempenho)</i> .....	46
3.2.7 <i>Relatórios de validação</i> .....	46
4. O SISTEMA DE VALIDAÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA NO LABORATÓRIO FARMACÊUTICO OFICIAL FARMANGUINHOS .....	47
4.1. Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) .....	47
4.1.1 <i>Estrutura e efetividade industrial em Farmanguinhos</i> .....	48





4.2. Condições Ideais de Construção do Sistema de Purificação de Água para o Prédio 70 de Farmanguinhos: produtos comuns e para a classe de Antirretrovirais.....	49
4.2.1 O sistema de purificação de água de Farmanguinhos .....	49
4.2.2 Plano mestre de validação para água purificada no prédio 70.....	52
4.2.2.1 No que se refere a qualificação do projeto.....	53
4.2.2.2 No que se refere ao modelo de gerenciamento adotado por Farmanguinhos .....	53
4.2.3 Detalhes do projeto .....	53
4.2.4 Especificações técnicas .....	54
4.2.5 Requerimento do usuário .....	54
4.2.6 Regras de elaboração da RU.....	54
4.2.7 Análise de risco.....	55
4.2.7.1 Conteúdo da Análise de Risco .....	56
4.2.8 Protocolo de Qualificação de Instalação .....	56
4.2.8.1 Dados necessários para elaboração .....	56
4.2.8.2 Etapas de verificações prévias.....	57
4.2.9 Qualificação de projeto (QD).....	58
4.2.10 Qualificação de instalação (QI).....	59
4.2.11 Qualificação de operação (QO).....	59
4.2.12 Qualificação de performance.....	59
4.2.12.1 Abordagem de Três Fases para Validação de Sistemas de Água .....	59
4.2.13 Monitoramento contínuo, manutenção e revisão do sistema .....	61
5 CONCLUSÕES .....	62
6 PERSPECTIVAS FUTURAS .....	63
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	64



## 1. INTRODUÇÃO

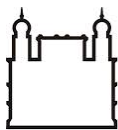
A indústria farmacêutica teve origem nas revoluções que remontam os séculos XVIII e XIX: a revolução intelectual e industrial ocorrida na Europa e Inglaterra respectivamente (ACHILLADELIS *et al* 1999). Nestes períodos as revoluções foram catalisadas através de tecnologias desenvolvidas por cientistas capacitados diante dos mistérios do mundo natural. Naquela época as grandes pandemias, que assolavam as populações, serviram de fomento para questões de saúde pública. Deu-se assim o isolamento de princípios ativos, iniciado desde a era de Paracelsus (1493-1541), perpassando a descoberta da morfina, o desenvolvimento da farmacologia, as políticas públicas de saúde e respectivos avanços médicos, bem como o advento da industrialização (MAGALHÃES *et al*, 2012).

Achilladelis *et al.* (1999) ressaltaram que, no período entre o início de produção industrial das substâncias químicas ativas isoladas na Europa do século XIX e o pós-guerra (Segunda Guerra Mundial), a indústria farmacêutica passou por um grande crescimento. Os Estados Unidos passaram a liderar o processo de crescimento da indústria farmacêutica mundial, cujo ambiente institucional gerou grande fluxo de inovações tecnológicas, contribuindo com a manutenção da posição de liderança da indústria americana mesmo após a reconstrução europeia.

O cenário mundial após a Segunda Guerra serviu de berço para a empresa farmacêutica moderna, com incremento da competitividade das empresas através de estratégias de internacionalização de suas atividades. As indústrias conquistaram posição de liderança no desenvolvimento das estruturas corporativas e práticas de marketing e vendas. Tal fato garantiu o retorno dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento e a lucratividade da indústria farmacêutica em todo o mundo (ANTUNES & MERCADO, 2000).

O mercado farmacêutico pode ser descrito como complexo e sujeito a peculiaridades de políticas públicas e industrial de cada país. Os produtos desta indústria por sua vez, são distribuídos em várias classes terapêuticas e com uma grande variedade de apresentações ao consumidor final (JACOBZONE, 2000).

Este subsistema pode ser caracterizado pela indústria farmoquímica, (bio) farmacêutica, vacinas, hemoderivados e reagentes de diagnóstico. A evolução



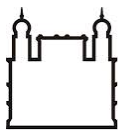
recente principalmente da indústria farmacêutica nacional pode ser considerada o ponto alto deste subsistema, principalmente pela consolidação do segmento de produção de medicamentos genéricos no decorrer da última década (MAGALHAES & ANTUNES, 2012).

Já no Brasil, a Política Nacional de Medicamentos (1998) e a Lei de Genéricos (1999) podem ser considerados os marcos regulatórios 19 acordos decisivos que impulsionaram o aumento significativo da participação de empresas nacionais no mercado farmacêutico e representaram um importante ponto de inflexão na trajetória de crescimento da indústria nacional. A indústria (bio) farmacêutica possui elevado grau de importância estratégica neste subsistema pela sua capacidade de geração de empregos qualificados, renda e capacitação tecnológica para o país (GADELHA *et al.*, 2009).

O crescimento do mercado de medicamentos genéricos, fenômeno também observado nos demais países emergentes, como China e Índia, assumiu um papel importante no cenário mundial da indústria farmacêutica, tradicionalmente dominada pelos países da tríade (EUA, Europa ocidental, Japão). Atualmente, estes países são responsáveis por 87% das vendas mundiais (FRANÇOSO; STRACHMAN, 2013). No caso do Brasil, o crescimento dos genéricos propiciou a alguns laboratórios nacionais, como Cristália, Blausiegel, Eurofarma, Silvestre Lab, Aché e Prodotti, produzirem medicamentos biológicos similares ou biossimilares (PADILHA; KROPF; BAETAS, 2009).

Palmeira Filho (2013), observou a evolução da indústria farmacêutica nacional, a partir da indução e financiamento da Finep, Ministério da Saúde e Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). Em especial, o financiamento do BNDES, através do Profarma, no período de 2004 a 2011. O autor pôde identificar o potencial de inovação incremental das empresas do setor, que contribuiu para elevar as chances do *catch up* mesmo de maneira simples.

Questões relacionadas a uma histórica falta de alinhamento e arrojo estratégico da indústria nacional frente às oportunidades de médio e longo prazo, bem como riscos provenientes da frágil governança ainda observada em algumas empresas, indicam um processo ainda em construção e, portanto, ainda com grande espaço para a articulação de políticas setoriais nas esferas pública e privada. Uma



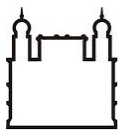
análise mais profunda da trajetória recente do subsistema de base química e biotecnológica no Brasil revela importante participação no desenvolvimento nacional, mas também elevada participação no déficit da balança comercial (GADELHA *et al.*, 2009; VARGAS *et al.*, 2012).

Quanto às perspectivas de crescimento do mercado farmacêutico brasileiro, cabe ainda destacar dois fatores que podem contribuir para a configuração de um cenário de ruptura pautado pela consolidação do (Sistema Nacional de Inovação em Saúde) SNIS, na medida em que contribuem para a trajetória de crescimento do CEIS (GADELHA *et al.*, 2009; VARGAS *et al.*, 2012). Da mesma forma, este SNIS só pode ser consolidado pela constante adequação às normas de qualidade, neste caso, especificamente a regulamentação sanitária para a produção farmacêutica dos medicamentos.

As exigências de qualidade recaem sobre os mais diversos segmentos industriais, e a indústria farmacêutica, como parte do setor produtivo, é um deles. Entre as exigências de qualidade, destaca-se um dos itens abordados a validação. O planejamento e a execução da validação, exigida pela legislação, propicia às empresas farmacêuticas oportunidades para aprofundar e registrar seus conhecimentos sobre os seus processos produtivos. Além disso, oferece aos profissionais envolvidos diretamente com a validação, a oportunidade de utilização de ferramentas da qualidade e estatísticas, que darão suporte à mesma (CORREA, 2003).

Durante anos, a indústria criticou as autoridades regulatórias pois queria ter mais flexibilidade na forma de validar seus processos, argumentando que os conheciam melhor do que as agências. O estudo deste tema tem sido conduzido com o objetivo de estabelecer princípios e conceitos dos procedimentos de validação, de forma a complementar outra legislação obrigatória do setor as BPF (Boas Práticas de Fabricação dos Medicamentos, BPF) (GIL *et al.*, 2010).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), agência regulamentadora responsável pela proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados (ANVISA, 2010), adota como conceito



de gestão da qualidade para o setor industrial farmacêutico a Garantia da Qualidade, consistindo no acompanhamento de todo o processo desde a aquisição de uma matéria-prima farmacêutica pelo fabricante até sua transformação em um produto acabado à disposição do consumidor (LIMA, *et al.*, 2006; NUNES, *et al.*, 2005).

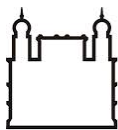
Portanto, através do trabalho de validação de um processo produtivo farmacêutico são investigadas e analisadas informações provenientes da aplicação de testes desafio e resultados de controle da qualidade das amostras de produto retiradas durante as suas etapas do processo, cujas evidências e provas documentais sustentam a eficiência do processo produtivo investigado. (ANVISA 2010)

Nesse sentido, está incluído no processo, todos os sistemas de água para uso farmacêutico, na produção dos medicamentos. Assim, a água utilizada deve ser purificada ou, no caso, água para injetáveis, pois são considerados críticos em qualidade e de impacto direto nos processos. Desta forma, devem ser qualificados e validados, de forma a comprovar sua confiabilidade e robustez por um período estendido (ANVISA, 2010).

## 1.1 Justificativa

Considerando a importância da indústria farmacêutica e as legislações que normatizam suas atividades, de forma que assegurem a qualidade dos medicamentos, se faz necessário o constante entendimento deste cenário para contribuição da melhoria contínua do setor e, por conseguinte, da população. Esta afirmação se fundamenta, por existirem processos produtivos que impactam na qualidade dos serviços, redução de custos, não atendimento às demandas dos clientes externos e, assim, não cumprindo estratégias e metas organizacionais. No caso dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO), impactando os programas governamentais dentro do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS).

Dentre as normas regulatórias para a empresa farmacêutica, a abordagem específica de validação do sistema de água purificada é complexa e detalhada, pois exige qualificação da equipe responsável pela sua execução. Quando se trata da validação de sistemas de geração e distribuição de água para uso farmacêutico, a



complexidade e o detalhamento aumentam consideravelmente, uma vez que estes sistemas são compostos por um conjunto de equipamentos que envolvem tecnologia de ponta, e conseqüentemente, são de alto custo para a empresa, haja vista que o período da validação não é inferior a um ano.

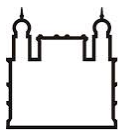
Diante destes fatos, o conhecimento e domínio de conceitos e informações relacionadas ao trabalho de validação de sistema de água para uso farmacêutico, torna-se fundamental para a realização de um bom trabalho de validação pelas equipes responsáveis. Neste âmbito, torna-se relevante estudar a validação dos sistemas de água purificada na indústria farmacêutica frente as legislações vigentes.

## **1.2. Objetivo**

Identificar o estado da arte da indústria farmacêutica no que se refere à legislação sanitária para o sistema de validação da água purificada para uso farmacêutico.

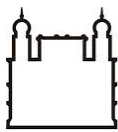
### *1.2.1 Objetivos Específicos*

- 1.1.1.1 Identificar o cenário mercadológico global e brasileiro da indústria farmacêutica;
- 1.1.1.2 Identificar as legislações vigentes no mundo e no Brasil sobre água purificada para indústria farmacêutica;
- 1.1.1.3 Identificar e analisar os aspectos ligados a processos de validação de sistemas de obtenção e distribuição de água para uso farmacêutico em um LFO à luz da legislação brasileira.



### 1.3. Metodologia

Foi realizada revisão de bibliografia em bases de dados contendo revistas científicas indexadas como Scielo, SCOPUS e Web of Science. As palavras-chave utilizadas para a busca foram “validação”, “água purificada”, “validação em sistemas de água purificada”, “água na indústria farmacêutica”, “validação na indústria farmacêutica”, “sistemas de validação de água purificada”, “purified water”, “validation system in purified water” e “pharmaceutical water”. O período de busca compreendeu 1997 a 2015. Da mesma forma foram consultados portais eletrônicos oficiais tais como do Ministério da Saúde (MS) – <http://portalsaude.saude.gov.br/> , Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> , Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (SINDUSFARMA) – [http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap\\_home](http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_home) , bem como o sistema de harmonização para legislação de qualidade na indústria farmacêutica, o *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (<http://www.ich.org/home.html> ), FDA etc.



## 2. A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

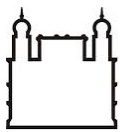
### 2.1. Cenário Global

A Indústria farmacêutica teve origem em meados do século XIX, com o aperfeiçoamento das técnicas experimentais nas áreas químicas e farmacológicas. As primeiras companhias surgiram nos Estados Unidos e Europa, sendo a maior parte delas, através de pequenos empreendimentos nacionais, como por exemplo, farmácias de manipulação. Os farmacêuticos e donos destas farmácias costumavam manufaturar alguns produtos que, às vezes, se constituíam em medicamentos bem-sucedidos, sob o aspecto comercial. Desta forma, passaram a ser industrializados e revendidos para farmácias menores (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003).

A produção industrial farmacêutica moderna trilhou sua origem a partir de duas principais fontes: boticários que se baseavam em produção por atacado de drogas como a morfina, quinina, e estricnina em meados do século XIX, e empresas químicas que estabeleceram laboratórios de pesquisa e aplicações médicas descobertas para seus produtos começando na década de 1880. A Merck, por exemplo, começou como uma pequena loja de boticário em Darmstadt, na Alemanha, em 1668, só começando a produção por atacado de drogas na década de 1840. Da mesma forma, outras empresas mundialmente reconhecidas na atualidade, e importantes no desenvolvimento do setor, como Schering na Alemanha, Roche na Suíça, Wellcome na Inglaterra e Abbott, Smith Kline, Eli Lilly e Squibb nos EUA, iniciaram suas atividades como boticários e fornecedores de drogas entre o início dos anos 1830 e final dos 1890. Outras empresas, cujos nomes carregam reconhecimento até os dias de hoje começaram com a manufatura de produtos químicos orgânicos, especialmente corantes, antes de se dedicarem a fabricação de produtos farmacêuticos. Estas incluem Agfa, Bayer e Hoechst na Alemanha, Ciba, Geigy e Sandoz na Suíça, Imperial Chemical Industries na Inglaterra, e Pfizer nos EUA (BOWDEN, 2005).

A figura 1 ilustra os primórdios do processo de produção industrial farmacêutico, no fim do século XIX.



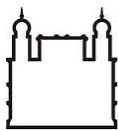


**Figura 1:** Representação ilustrativa da produção industrial farmacêutica no fim do século XIX.

Fonte: BOWDEN, 2005.

A partir da terceira década do século XX, o mundo testemunhou um *boom* de invenções farmacêuticas, principalmente com avanços no desenvolvimento de vitaminas sintéticas, sulfonamidas, antibióticos, hormônios (tiroxina, oxitocina, corticosteróides e outros), psicotrópicos, anti-histamínicos e novas vacinas, vários destes representando, inteiramente, novas classes de medicamentos. Mortes na infância foram reduzidas à metade, enquanto que mortes maternas resultadas por infecções durante o parto diminuiu em mais de 90%. Doenças como tuberculose, difteria e pneumonia puderam ser tratadas e curadas pela primeira vez na história da humanidade (JACOBZONE, 2000).

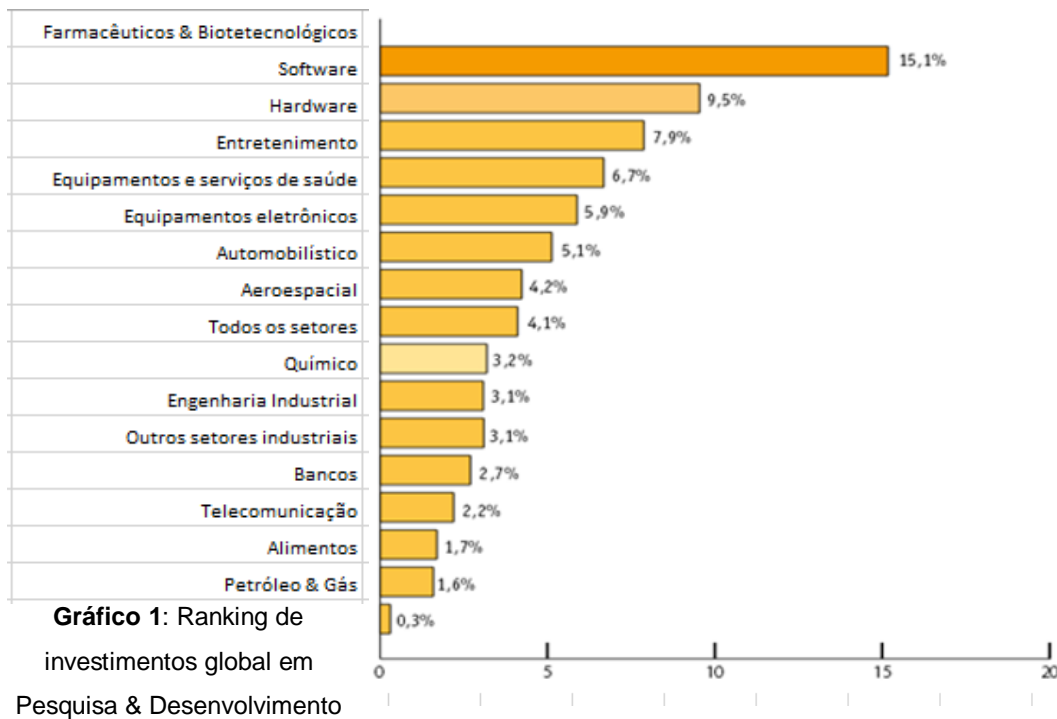
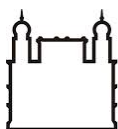
O otimismo global, provocado pelos resultados provenientes das novas invenções farmacêuticas, mobilizou médicos, políticos e cientistas, de forma significativa, entre as décadas de 1960 e 1980. Os avanços médicos tornaram possível identificar compostos responsáveis por bloquear processos fisiológicos específicos. As principais inovações, a partir de então, tiveram como base medicamentos cardiovasculares (começando com anti-hipertensivos e betabloqueadores na década de 1960, seguidos de bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) e medicamentos redutores do colesterol nas décadas de 1970 e 1980), tranquilizantes, antidepressivos, anti-histamínicos, medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais, contraceptivos orais, terapias contra o câncer, e medicamentos para controlar os sintomas da doença de Parkinson e



ataques de asma. Durante os anos 1960 e 70, novos instrumentos foram inseridos no processo de descoberta de medicamentos, incluindo ressonância magnética nuclear e cromatografia líquida de alta pressão. (WONGTSCHOWSKI, 2002).

Durante as duas últimas décadas do século XX, a indústria farmacêutica proporcionou uma nova onda de medicamentos para o mercado, principalmente nas áreas de sistema nervoso central, tratamento para infecções virais e retrovirais (incluindo terapias para o HIV / AIDS) e câncer. Ao mesmo tempo, a síntese de novos medicamentos biotecnológicos, e compostos tais como a insulina, este último historicamente extraído a partir de animais, passaram a ser produzidos com um maior grau de pureza, em moléculas ou organismos geneticamente modificados (BOWDEN, 2005).

Influenciado pelos processos de inovação ocorridos principalmente nas últimas décadas do século XX, o setor farmacêutico se caracteriza, atualmente, por ser um mercado competitivo de forte dinâmica, centrado nas atividades de pesquisa e desenvolvimento, produção industrial e comercialização, com altos investimentos e estratégia de competição focada na diferenciação de produtos. Pode ser considerada uma das atividades mais globalizadas do mundo, tendo, principalmente através das multinacionais, grande importância no cenário econômico internacional (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003). O gráfico 1 compara, em percentagem, os níveis de investimento em pesquisa e desenvolvimento global, entre diversos setores industriais, tais como os setores farmacêutico e biotecnológico, tecnologia da computação, automóveis e peças automotivas.

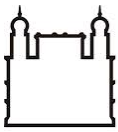


**Gráfico 1:** Ranking de investimentos global em Pesquisa & Desenvolvimento

(P&D), por setor industrial. **Fonte:** *EU Industrial R&D Investment Scoreboard, European Commission, 2012.*

Considerando a Indústria Farmacêutica, observa-se na Figura 2, como se dá o processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de um novo medicamento, pois ele pode ser descrito em quatro estágios e leva em torno de 10 a 15 anos. As etapas deste processo podem ser detalhadas como:

- 1º Estágio: é um processo que se inicia com a pesquisa básica de um novo composto. Nesta etapa estima-se o estudo e envolvimento de 5.000 a 10.000 compostos;
- 2º Estágio: envolve os testes pré-clínicos, onde o número de compostos estudados reduz drasticamente para 250;
- 3º Estágio: testes clínicos que são divididos em 3 fases, onde a droga descoberta é testada em voluntários. Nesta etapa, apenas 5 compostos são estudados.
- 4º Estágio: revisão e aprovação do órgão governamental responsável para liberação da produção e comercialização do novo medicamento. Este estágio



também engloba a produção em larga escala e comercialização. Apenas 1 medicamento chega a esta última etapa do processo.

Cada uma destas etapas deve ser realizada com êxito para se passar para a seguinte e, somente quando todas elas são cumpridas é que se chega ao produto final: o medicamento. Este conjunto de etapas que encerram a P&D de medicamentos é conhecido pela expressão *pipeline* (MAGALHÃES, 2007).

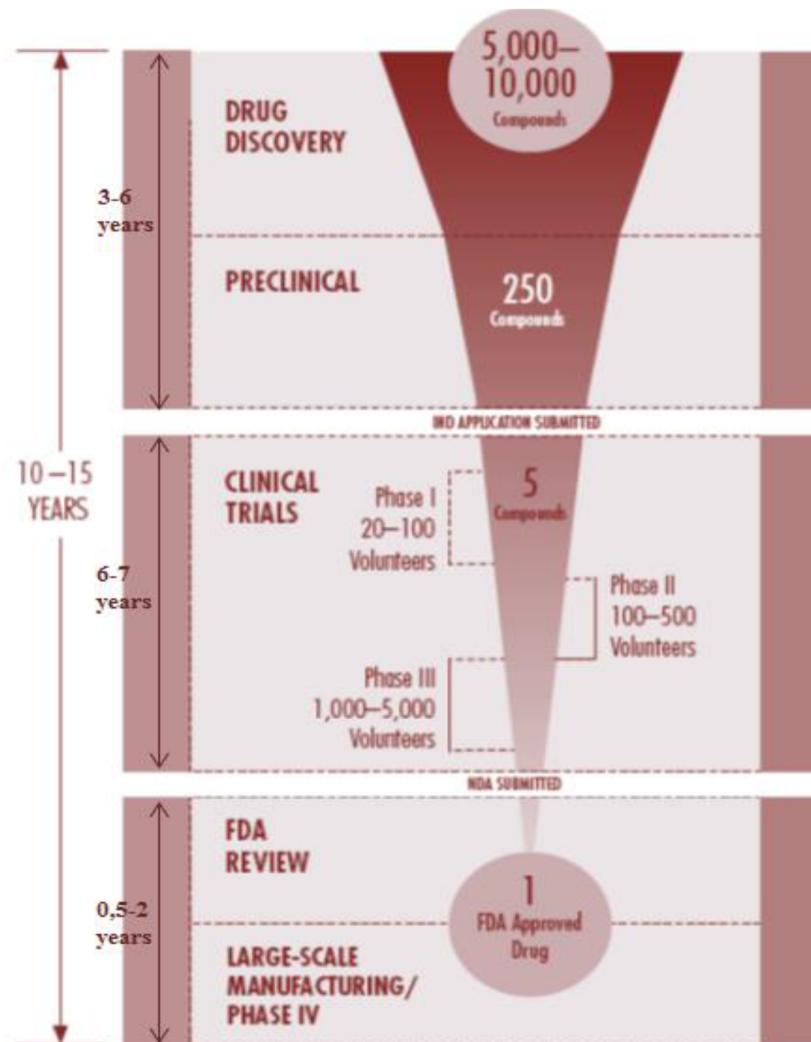
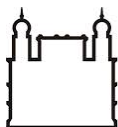


Figura 2: Processo de P&D da Indústria Farmacêutica. Fonte: Pharmaceutical Industry Profile 2007 in Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (Washington, DC: PhRMA March, 2007).

Os riscos envolvidos no desenvolvimento de novos fármacos são elevados, de cada 10.000 moléculas sintetizadas somente 5 tem chance de serem



comercializadas (OLIVEIRA, 2004). Portanto, como o desenvolvimento de uma nova substância ativa demanda tempo, alto custo e risco altíssimo, as empresas farmacêuticas devem ter ação internacional para garantir retorno de seus investimentos (OLIVEIRA, 2004)

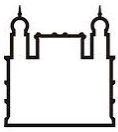
Estima-se que a indústria farmacêutica mundial seja composta por mais de 10 mil empresas (PALMEIRA, 2013), tendo uma grande concentração de mercados em um número reduzido de fabricantes, pois apenas 100 empresas controlam a oferta de cerca de 90% dos produtos farmacêuticos destinados ao consumo humano. No ano de 2011 as vendas farmacêuticas globais totais movimentaram cerca de US\$ 955,4 bilhões (IMS Health apud PALMEIRA, 2011).

Os medicamentos podem ser classificados de acordo com as classes terapêuticas que estão relacionadas ao seu uso para tratamento de uma doença específica, por exemplo, anti-inflamatório, antiasmático, anti-hipertensivo, antirretroviral, anticoncepcivo, entre outros. A Tabela 1 mostra as 13 principais classes terapêuticas em termos de vendas em 2011, que representam 41,3% de todo mercado farmacêutico global.

**Tabela 1:** Classes terapêuticas líderes em vendas no mercado farmacêutico global – 2011

<b>Classe Terapêutica</b>	<b>Vendas em 2011 (US\$ Bi)</b>
<b>Oncológicos</b>	62,2
<b>Agentes Respiratórios</b>	39,4
<b>Antidiabéticos</b>	39,2
<b>Redutores de colesterol e triglicérides</b>	38,7
<b>Antipsicóticos</b>	28,4
<b>Inibidores de Angiotensina-II</b>	27,4
<b>Antiulcerantes</b>	26,9
<b>Agentes Autoimunes</b>	24,4
<b>Antidepressivos</b>	20,4
<b>HIV – Antiretrovirais</b>	17,4
<b>Inibidores de Agregação plaquetária</b>	16,4
<b>Antiepiléticos</b>	14,1
<b>Vitaminas e Minerais</b>	13,9

Fonte: IMS Health, 2012.



As grandes multinacionais da indústria farmacêutica operam nos quatro estágios e estão distribuídas pelos mais diversos países, de acordo com a infraestrutura existente e com suas estratégias globais (FRENKEL, 2002).

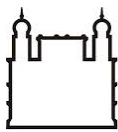
No Brasil, a maioria das subsidiárias das multinacionais opera no terceiro e no quarto estágios e algumas poucas no segundo. O mesmo acontece com as empresas de capital nacional (VIEIRA et al, 2002). A atuação de um país nos quatro estágios necessita de integração dos três atores: Governo, Academia e Indústria. Nesse sentido, programas nacionais vêm tentando incentivar o segundo estágio no país junto à iniciativa privada, uma vez que parte do primeiro estágio está concentrado nas universidades e centros de pesquisas, ou seja, na academia, porém em escala de laboratório.

As empresas líderes do setor farmacêutico sempre buscam aumentar a sua participação no mercado através do lançamento de novos produtos e estratégias marcantes de marketing para que possam sustentar a competição com seus rivais em termos de vendas. Em relação ao desenvolvimento de novos produtos, as líderes do setor protegem suas descobertas, preferencialmente, em patentes, sendo necessário realizar vultosos investimentos em P&D. Estima-se que, em 2011, a indústria farmacêutica mundial gastou aproximadamente US\$ 135 bilhões com P&D (IMS Health, 2012 *apud* INTERFARMA, 2013).

Outra forma também utilizada pelas grandes corporações farmacêuticas para de manter a competitividade é a garantia definitiva de suas marcas. Segundo McKILLOP (1999), as grandes multinacionais buscam:

- Alcançar US\$ 1 bilhão em vendas anuais antes dos dois anos após o lançamento do produto garantindo o faturamento de vários bilhões de dólares.
- Ser comercializado num grande grupo de países num período inicial de dois anos.
- Investir na marca, no mínimo proporcional ao que gastam os seus principais rivais.

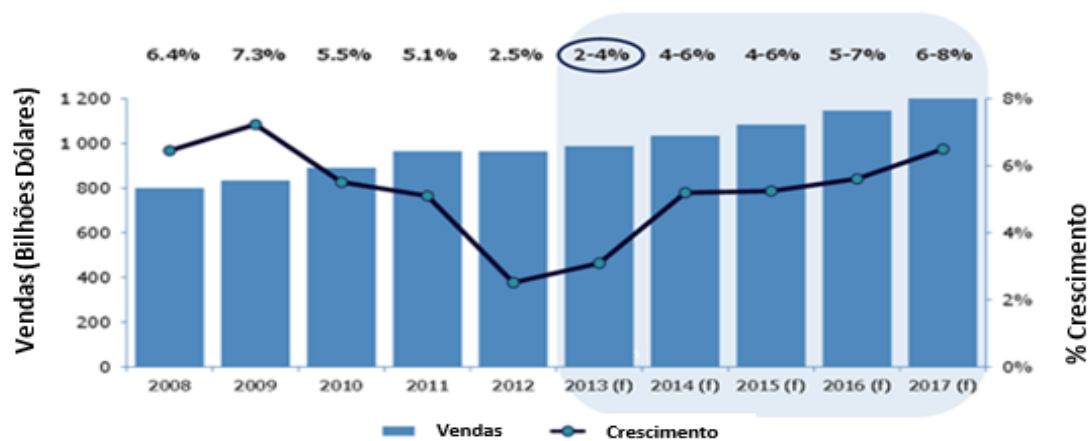
Isso significaria algo em torno de US\$ 450 milhões a 1,3 bilhão de dólares nos primeiros dois anos de lançamento, sendo que os gastos no pré-lançamento, mais o custo do desenvolvimento representa 25% deste total. Apesar disso, o risco comercial associado aos lançamentos é bastante significativo, o que sugeriria que só as grandes



empresas podem participar. Em segundo lugar, e à medida que as patentes vão se aproximando do seu prazo limite, os proprietários das marcas passam a atuar também no mercado de produtos genéricos. (ASTRAZENECA *apud* ROSENBERG, 2002)

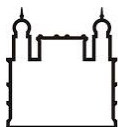
O mercado farmacêutico mundial, impulsionado pelos altos investimentos anuais em P&D, aliados a fatores intrínsecos e extrínsecos como a crescente influência do acesso à saúde, refletido pelas políticas públicas governamentais, a elevação das taxas de expectativa de vida da população, o aumento da incidência de determinadas doenças crônicas, a disseminação rápida de novas doenças, e a tendência de substituição de tratamentos invasivos por preventivos e contínuos, tem apresentado resultados consideravelmente satisfatórios, ano após ano (IMS HEALTH, 2015).

Segundo a IMS Health (2015), nota-se no gráfico 5, o montante de vendas, em bilhões de dólares (representado pelas barras em azul) e o percentual de crescimento. Este mercado farmacêutico mundial ultrapassou o valor de 900 bilhões de dólares em faturamento em 2012, com previsão de alcançar a marca de 1,3 trilhão em 2015. A taxa de crescimento, entre os anos de 2008 e 2012 obteve resultados positivos, oscilando entre 2,5 e 7,3% ao ano. A estimativa para 2017 inclui valores entre 6 e 8%, podendo superar assim, o melhor resultado em dez anos, obtido em 2009.



**Gráfico 5:** Faturamento anual, em bilhões de dólares, e crescimento percentual, entre os anos de 2008 e 2017 (estimativa). Fonte: IMS Health Market Prognosis, 2015.





A influência do mercado farmacêutico é considerada uma realidade na área da saúde. A indústria farmacêutica tem oscilado entre o primeiro e quarto lugar entre as principais atividades lucrativas no mundo, nos últimos anos, competindo na maioria das vezes, somente com os grandes bancos internacionais. As onze maiores empresas mundiais do ramo farmacêutica, listadas na tabela 2, obtiveram juntas, 711 bilhões de dólares de lucro ao longo dos dez anos compreendidos entre 2003 e 2012.

Johnson & Johnson	\$105.8
Pfizer	\$100.4
Novartis	\$83.1
Merck	\$59.1
Roche	\$73.3
Sanofi-Aventis	\$57.7
GlaxoSmithKline	\$77.8
Abbott Laboratories	\$40.6
AstraZeneca	\$58.9
Eli Lilly	\$27.7
Bristol-Myers Squibb	\$27.0
<b>Total:</b>	<b>\$711.4 BILLION</b>

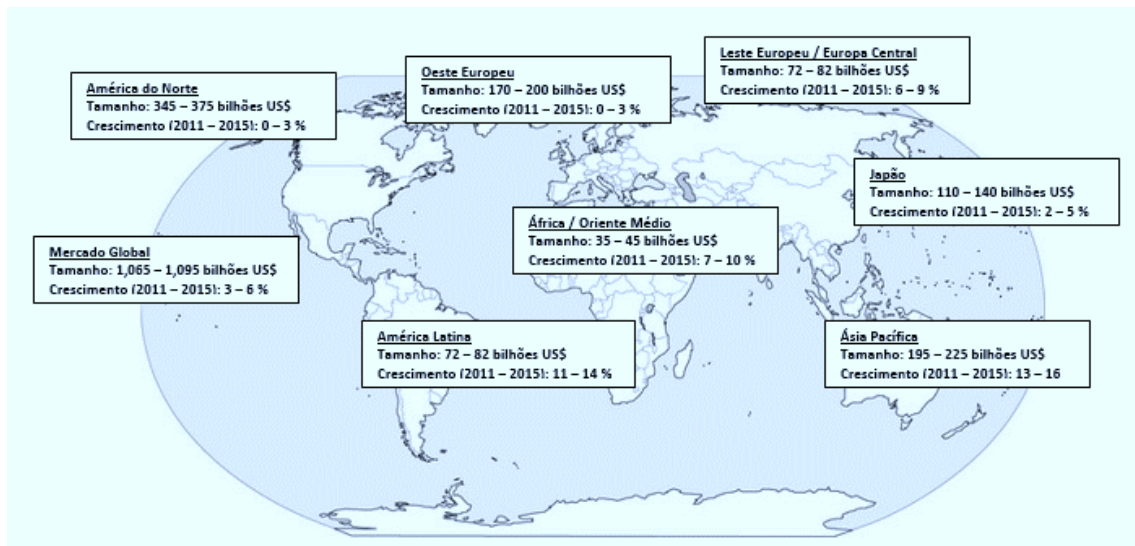
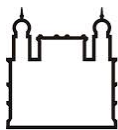
**Tabela 2:** Margem de lucro líquida das onze maiores indústrias farmacêuticas do mundo, em bilhões de dólares, acumulada entre os anos de 2003 e 2012. Fonte: *Health Care for America Now (HCAN)*, 2012.

## 2.2. Cenário Brasileiro

Quando se observa o mapa global da presença da indústria farmacêutica, nota-se que na região latino-americana o Brasil se destaca com cerca de 40% dos valores totais demandados deste mercado. Estima-se algo em torno de US\$ 77 bilhões, com estimativa de crescimento para esta região, dentre os anos de 2011 e 2015. As margens de crescimento de 11 a 14% podem ser observadas no gráfico 7. Ele traz o valor financeiro de cada região, em bilhões de dólares, referente ao ano de 2012 (*Size*), bem como as expectativas de crescimento percentual, entre os anos de 2011 e 2015 (*CAGR*). Comparando-se a outras regiões, tal crescimento só deverá ser equivalente na região asiática, a frente de potências mundiais localizadas nos continentes norte americano e europeu, por exemplo. Este fato atesta a importância do país dentro do mercado *pharmerging*<sup>1</sup>, o que tem levado a investimentos em políticas públicas, fomentando as atividades relacionadas à P&D, produção de fármacos e medicamentos, e conseqüentemente, a regulação do setor.

<sup>1</sup> Este é um termo cunhado pelo IMS HEALTH para designar os mercados dos países farmacêuticos emergentes.



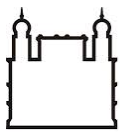


**Gráfico 7:** Mercado farmacêutico regional. Fonte: IMS Institute for Healthcare Informatics, 2012.

A indústria farmacêutica no Brasil teve o seu nascimento e desenvolvimento no período de 1890 e 1950, mais tardiamente, portanto do que o observado nos países europeus que, já no século XIX, observavam avanços notáveis neste segmento. O desenvolvimento inicial da indústria farmacêutica no Brasil, “guarda forte relação com a instituição da saúde pública, das práticas sanitárias de prevenção e combate às doenças infecciosas e, em especial, com as instituições de pesquisa básica e aplicada” (WONGTSCHOWSKI, 2002).

O Estado brasileiro teve uma participação importante nos primórdios do desenvolvimento industrial farmacêutico ao incentivar e fornecer recursos para o avanço do setor, como a criação da Central de Medicamentos (CEME), políticas para o Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CIS), como a Lei de Genéricos no ano de 1999, fomento à produção de Fármacos & Medicamentos (Ex: Profarma I e II)<sup>2</sup>, Plano Brasil Maior, entre outros. O Estado contribuiu também para a formação dos primeiros cientistas brasileiros que, posteriormente, se tornaram responsáveis pelo desenvolvimento de planos de saúde pública, produção de soros, vacinas e medicamentos, por parte de empresas pioneiras (BRASIL, 2004; ANTUNES & MERCADO, 2000; MAGALHÃES *et al*, 2012).

<sup>2</sup>É um programa do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde - BNDES Profarma. O BNDES Profarma tem como diretrizes estratégicas: Elevar a competitividade do Complexo Industrial da Saúde (CIS), contribuir para a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e articular a Política Industrial e a Política Nacional de Saúde vigentes.

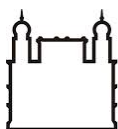


Algumas empresas brasileiras foram bem sucedidas na produção de medicamentos farmacêuticos, tanto para atender o mercado nacional como o internacional. Segundo Ribeiro (2003), as facilidades da época permitiram o sucesso do setor, pois práticas que hoje são consideradas comuns, como o segredo industrial e a lei de patentes não eram correntes. No Brasil, os produtos farmacêuticos foram excluídos da proteção patentária até 1996. Entretanto, nas duas últimas décadas, o Brasil contribuiu com aproximadamente 40% das patentes concedidas na América Latina, sendo que, desse total, a maior parte pertence à área biológica (ORTIZ, 2003).

O perfil do segmento farmacêutico no Brasil sofreu uma mudança brusca partir dos anos 50. A adoção de medidas e planos desenvolvimentistas, como os verificados na gestão do presidente Juscelino Kubitschek e do período militar, abriram as portas do setor às empresas de capital estrangeiro, dotadas de maior *know-how* e recursos financeiros, que foram responsáveis pela eliminação de boa parte da concorrência dos laboratórios nacionais. A década de 80 foi conhecida como um período de estagnação econômica e de descontrole inflacionário. Os investimentos produtivos foram escassos, muito em função da opção da grande maioria das empresas em privilegiar outros segmentos econômicos (ORTIZ, 2003).

Do ponto de vista da oferta, o mercado farmacêutico brasileiro mudou significativamente nos últimos 20 anos. Em 2003, as empresas nacionais foram responsáveis por 33,5% das vendas de medicamentos; em 2010, esta quota de mercado aumentou para 53%. Enquanto, em 2003, a Aché foi a única empresa nacional entre as dez maiores empresas farmacêuticas que atuam no Brasil. Em 2011, existiam quatro empresas nacionais entre os dez primeiros: Grupo EMS, Grupo Hypermarcas, Aché e Eurofarma. Estas quatro empresas brasileiras projetaram, à época, vendas brutas anuais em torno de US\$ 6,5 bilhões, o que representava 25% do setor privado farmacêutico nacional (PALMEIRA FILHO *et al*, 2012).

Apesar de ser um dos maiores mercados globais, o setor farmacêutico brasileiro pouco investe em P&D. Enquanto os níveis mundiais de investimento figuram entre 10 e 20% em relação ao faturamento, no país essa porcentagem gira em torno de 1. (GADELHA, 1990 apud ANTUNES *et al*, 2013). Como consequência, o setor farmacêutico brasileiro ainda não foi capaz de integrar-se e mantém-se refém de importações, não apenas de produtos ainda em protegidos por patentes, mas



também daqueles já em domínio público e com rotas conhecidas. Em 2013 os gastos totais com importações de medicamentos no Brasil atingiram US\$ 9.660 milhões (gráfico 3). Isso mostra o aumento significativo de importações ao longo dos últimos 5 anos, enquanto que as exportações se mantiveram relativamente constantes.

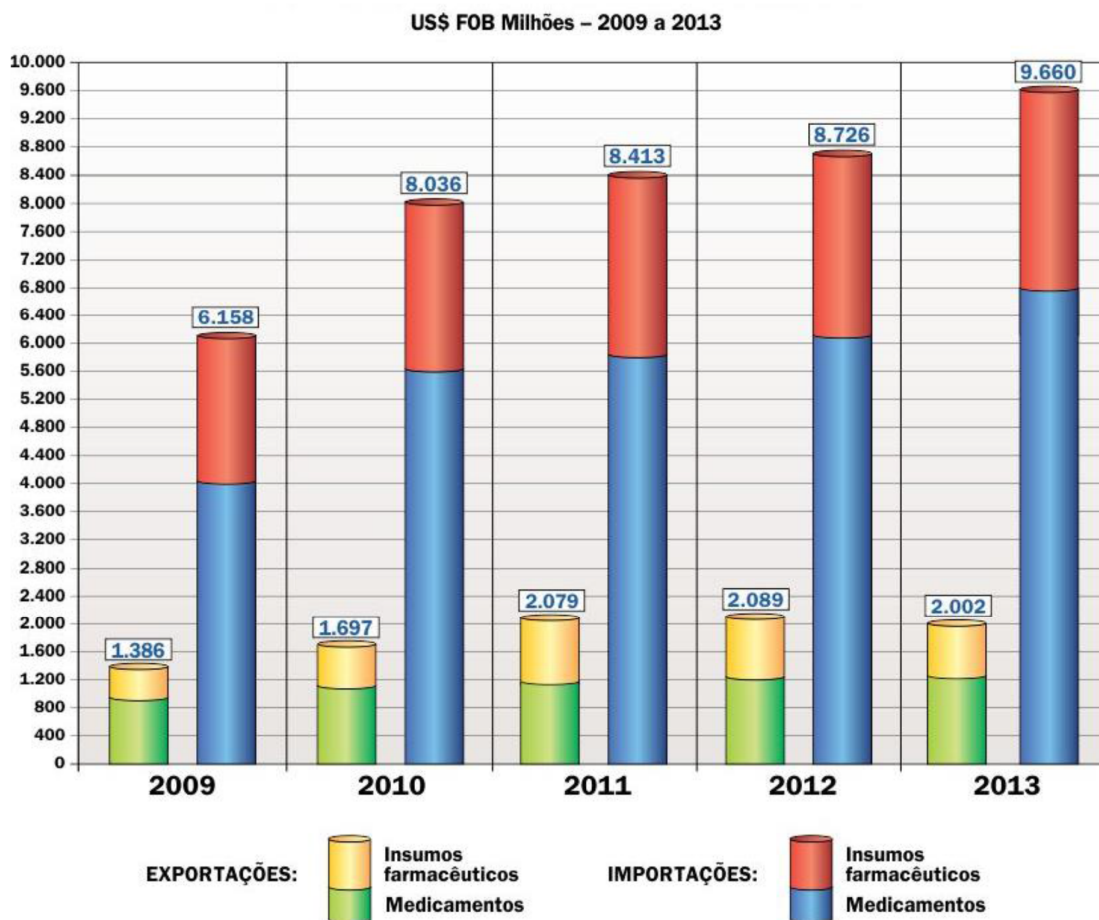
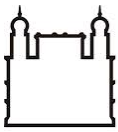


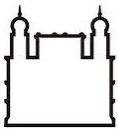
Figura 2: Balança comercial brasileira – importação e exportação de medicamentos e insumos farmacêuticos no período de 2009 a 2013. Fonte: ABIQUIFI, 2014.

O governo é responsável por grande parte dessas importações. O país conta com a Política Nacional de Saúde que inclui, dentre outras, a Política Nacional de Medicamentos com diretrizes que buscam garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos. Faz parte dessa Política a adoção da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) que são produtos considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população. (BRASIL, 2001).



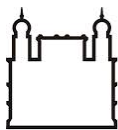
No âmbito de Políticas Públicas para área farmacêutica e, além de reduzir essa dependência externa, debates ao longo do tempo tem sido enfrentado para a criação de uma indústria farmacêutica verticalizada no Brasil. Diversas ações para o incentivo desta indústria foram adotadas na tentativa de alavancar o setor buscando, principalmente, aumentar o acesso aos medicamentos ditos essenciais. Posto que, garantir o acesso e o uso a tais medicamentos são alguns dos aspectos que contribuem para a valorização e o aperfeiçoamento do serviço de Assistência Farmacêutica como estratégia peculiar da atenção básica à saúde (DE BERNARDI *et al.*, 2006 *apud* PORTELA *et al.*, 2010). Como marcos que vêm proporcionando avanços na saúde pública no país, principalmente nos progressos tecnológicos da indústria farmacêutica, podem-se citar:

- Criação em 1971 da Central de Medicamentos (CEME) que teve por objetivo “promover e organizar o fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos de uso humano a quantos não puderem por suas condições econômicas, adquiri-los a preços comuns no mercado”. Além de “funcionar como reguladora da produção e distribuição de medicamentos dos laboratórios farmacêuticos subordinados ou vinculados aos Ministérios da Marinha, do Exército, da Aeronáutica, da Saúde, do Trabalho e Previdência Social e da Saúde”.
- Homologação, em 1975, da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) pelo Ministério da Previdência e Assistência Social através da Portaria do MPAS nº. 233. A RENAME se constituiu como um instrumento de fornecimento de medicamentos prioritários para as unidades de saúde. Esta lista sofreu sua última atualização em 2013.
- Regulamentação do Sistema Único de Saúde (SUS), instituído pela Constituição Federal de 1988, em seu artigo 196, onde a saúde passou a ser um direito de todo cidadão e um dever do Estado, devendo este garantir o acesso universal às ações e serviços de saúde (BRASIL, 1988).
- Lei de Propriedade Industrial (LPI) n. 9.279/96, com entrada em vigo em 1997, esta lei estabeleceu as cláusulas mínimas de Propriedade Intelectual definidas no Acordo TRIPS (do inglês: Agreement on Trade-



Related Aspects of Intellectual Property Rights). A partir desta, as invenções farmacêuticas perderam seu status de bem público, tornando-se objetos de propriedade exclusiva dos detentores das patentes, em geral os grandes laboratórios internacionais. Junto à LPI foi aceito o pipeline, que permitiu a revalidação de patentes farmacêuticas estrangeiras, anteriores a 1997 e ainda em vigência em seu país de origem. A partir deste, as patentes concedidas no exterior eram validadas automaticamente no Brasil, desde fossem solicitados no período de maio de 1996 a maio de 1997. (KUBRUSLY, 2010)

- Aprovação da Política Nacional de Medicamentos (PNM), em 1998, que estabeleceu as diretrizes da ação pública, com objetivo de “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”. Suas principais diretrizes são: estabelecimento da relação de medicamentos essenciais, a reorganização da assistência farmacêutica, o estímulo à produção de medicamentos e a regulamentação sanitária.
- Criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Lei nº. 9.782 de 26 de janeiro de 1999. A ANVISA se caracteriza por ser uma autarquia que tem por missão “proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras”.
- Regulamentação da Lei dos Genéricos em 1999, contribuindo para a garantia do acesso da população aos medicamentos essenciais por um preço reduzido e ao mesmo com garantias de segurança e eficácia, possibilitando seu intercâmbio com o medicamento de referência (COSENDEY et al., 2000).
- Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), parte integrante da Política Nacional de Saúde, formulada no âmbito do SUS, que estabeleceu os parâmetros e disponibiliza recursos para o fomento à pesquisa. A PNCTIS foi aprovada em 2004;

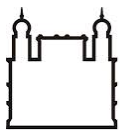


- Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Farmacêutica I e II (PROFARMA) financiado pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) instrumento eficaz de Política Industrial do Governo Federal para apoiar os trabalhos de desenvolvimento tecnológico na Indústria Químico-Farmacêutica de capital nacional. O PROFARMA I foi lançado em 2004 e se estendeu até 2007, onde foi relançado como PROFARMA II;
- Linha de Ação 9, do Plano de Ação em Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) (PACTI 2007-2010) elegeu “Insumos para a Saúde” como prioridade estratégica por atuar de maneira decisiva para acelerar o desenvolvimento de um ambiente favorável à inovação nas empresas do complexo industrial da saúde.

Portanto, estas ações buscam valorizar o setor farmacêutico e, por conseguinte, a reversão do cenário negativo da balança comercial, a sustentabilidade do programa de acesso aos medicamentos, e o incentivo das inovações. Cabe-se destacar, que o governo brasileiro, através de seus atores, vem fomentando as chamadas Parcerias para Desenvolvimento Produtivo (PDP), e realizando investimentos em P&D no setor de fármacos e medicamentos. As PDPs são acordos feitos entre laboratórios públicos e entidades privadas, objetivando o acesso a tecnologias prioritárias, redução da vulnerabilidade do SUS em longo prazo e racionalização de preços de produtos estratégicos para o sistema de saúde nacional. Ademais, as PDPs buscam priorizar as parcerias verticalizadas que envolvem a produção no país dos insumos farmacêuticos ativos (IFA) e a formulação do medicamento (MAGALHAES, ANTUNES, HARTZ, 2015).

Nas PDPs, o Ministério da Saúde (MS) firma acordos com laboratórios privados para que se comprometam a transferir aos laboratórios públicos brasileiros a tecnologia para a produção nacional do medicamento ou da vacina, dentro de um prazo de cinco anos. Para que ambos sejam beneficiados durante o acordo, o governo garante, aos laboratórios privados, a exclusividade na compra desses produtos durante esse mesmo período. Desta forma, o país reduz a dependência de importação, produzindo medicamentos de qualidade e, simultaneamente, amplia a





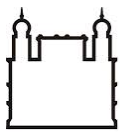
competitividade e capacitação tecnológica (CARTAXO, ANTUNES & MAGALHAES, 2015).

No ano de 2015 existem 103 acordos para produção de 97 produtos em saúde através das PDPs. Neste processo estão envolvidos 19 laboratórios públicos e 60 privados, 30 de capital estrangeiro e 30 de capital nacional. (Portal Ministério da Saúde, 2014) Tais acordos envolvem a produção de equipamentos médicos, medicamentos, vacinas, solução para prevenção de órgãos de transplante e outros produtos para saúde (MAGALHAES, ANTUNES & HARTZ, 2015).

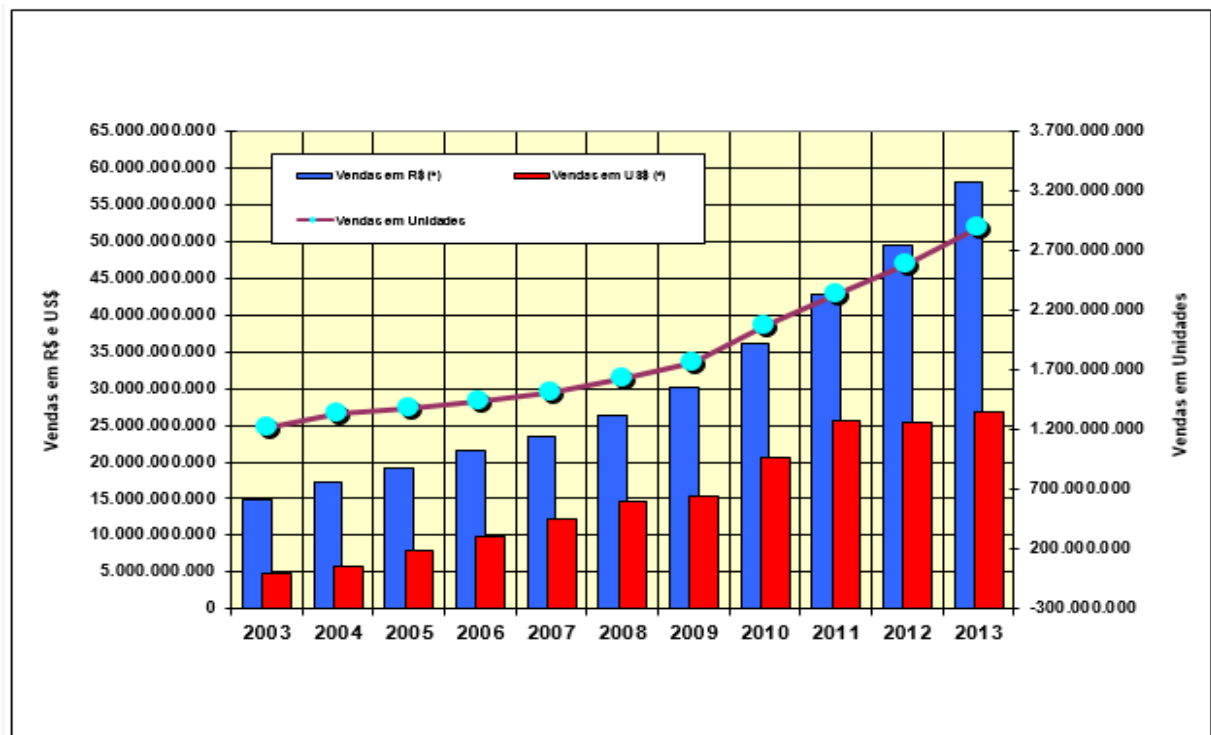
A evolução dos cuidados de saúde e o surgimento de novos medicamentos contribuem para a melhoria permanente das condições de saúde da população. Por outro lado, os gastos com saúde no Brasil vêm crescendo em ritmo acelerado, representando uma proporção crescente da renda nacional. No entanto, a produção de intermediários, fármacos, medicamentos e insumos para diagnóstico no Brasil são muito insuficientes para atender a demanda nacional, importando a totalidade dos princípios ativos e insumos com alto valor agregado de que necessita. (ABDALLA *et al*, 2008)

O comportamento do comércio exterior dos produtos farmacêuticos, no Brasil, afirma a alta dependência com relação à aquisição de produtos de origem externa. Desde 1999, as importações são predominantemente de fármacos e medicamentos, podendo os medicamentos ser importados tanto a granel, para posterior dosagem e embalagem, quanto já acondicionados para venda a varejo e provem de países como Estados Unidos, Alemanha, Inglaterra e principalmente da Índia e da China. Assim, a capacitação do Brasil para produzir princípios ativos e medicamentos é essencial e uma questão de extrema importância e até mesmo de soberania nacional (GADELHA *et al*, 2003).

Neste cenário, o Brasil tem uma presença significativa, pois é o país mais atrativo em oportunidades dentre os países emergentes, depois da China, uma vez que apresenta faturamento no mercado farmacêutico na ordem de US\$ 26 bilhões/ano. Observa-se no gráfico 8 a evolução dos valores de faturamento referentes aos dez anos compreendidos entre 2003 e 2013. As barras azuis representam os valores faturados em reais (R\$), enquanto as vermelhas, em dólar



(US\$). Já a linha plotada com círculos em azul claro indica o número de unidades vendidas (SINDUSFARMA, 2015).

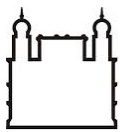


**Gráfico 8:** Faturamento do Mercado Farmacêutico - Brasil. Fonte: *IMS Health, 2012* apud Sindusfarma, 2014.

Embora as grandes empresas nacionais tenham apresentado taxas de crescimento, especialmente depois de 1999, com a regulamentação dos medicamentos genéricos no país, parece não haver clara indicação de que o mercado farmacêutico brasileiro já tenha atingido um nível de capacidades organizacionais e tecnológicas para a mais favorável e competitividade sustentável. Após um olhar mais atento, no entanto, pode-se notar que as empresas estão de fato buscando um caminho para adquirir capacidades organizacionais e tecnológicas que lhes permitam capturar novas oportunidades, não só no mercado brasileiro, mas também no MERCOSUL e em âmbito global (PALMEIRA FILHO *et al*, 2012).

Considerando a importância da indústria farmacêutica neste cenário, e a respectiva necessidade de melhorias contínuas em seus processos, produtos e serviços, se torna compulsória a implementação e adequação às normas e diretrizes





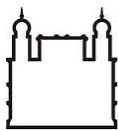
de qualidade estabelecidas pelos organismos reguladores, quer sejam nacionais ou internacionais.

No Brasil, as Boas Práticas de Fabricação emanadas pela ANVISA se propõem a estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos. Para tal, devem ser adotadas medidas, pelas indústrias farmacêuticas, de modo a atender a legislação vigente e, conseqüentemente, garantir a qualidade dos produtos e serviços prestados à população (ANVISA, 2015).

Nesse sentido, após as etapas de pesquisa e de desenvolvimento em centros de pesquisas e em centros clínicos, de produção e de controle da qualidade na indústria farmacêutica e antes da disponibilização ao paciente consumidor, o medicamento passa por uma complexa rede de atividades de pesquisas e desenvolvimento, de produção, de controle de qualidade, de distribuição e de transporte. Todas estas atividades devem ser mantidas, obrigatoriamente, dentro das normas sanitárias de boas práticas (BRASIL, 1976 *apud* BARROS, 2012). Estas normas estão em constante atualização, conforme determinado pela evolução do conhecimento e de tecnologias associadas. No Brasil, tais normas são de aplicação obrigatória após a regulamentação pelas autoridades sanitárias (BRASIL, 1999 *apud* BARROS, 2012).

Somente a implantação destas normas e de suas atualizações, sempre restritivas, pode assegurar que os medicamentos sejam pesquisados, desenvolvidos, produzidos, atualizados, distribuídos, transportados e consumidos de forma correta, sob as condições adequadas, em espécie e na quantidade planejada, para que cada paciente consumidor receba seus medicamentos com as mesmas características de qualidade com que a indústria farmacêutica pesquisou, desenvolveu, produziu, atualizou, controlou e documentou (BARROS, 2012).

As normas, implantadas pelas autoridades sanitárias, são extremamente relevantes para disciplinar e inspecionar as empresas transportadoras na execução das suas atividades na movimentação de medicamentos, permitindo a não somente a validação dos processos farmacêuticos como a qualificação do transporte de medicamentos, conforme preconizado pela legislação vigente para os fornecedores de insumos e prestadores de serviços à indústria farmacêutica (ANVISA, 2015).



### **3. LEGISLAÇÃO SANITÁRIA PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

#### **3.1. Cenário Global**

##### *3.1.1 FDA*

Em 2011, o FDA lança o novo Guia (Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices), ao lançar um novo Guia, acreditou que estava incentivando a indústria a considerar a validação como um esforço científico. Isso é uma grande mudança de perspectiva em relação às responsabilidades sobre as especificações de qualidade dos produtos. Com ele, a agência americana formalizou a validação de processos como permaneceu até pouco tempo e criou a abordagem dos três lotes consecutivos de um produto, cujo sucesso da fabricação representaria um processo validado.

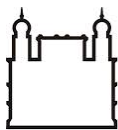
Após mais de vinte e cinco anos da publicação deste Guia, algumas questões são recorrentes.

Um segmento farmacêutico com máxima eficiência, ágil e flexível que possa produzir produtos de alta qualidade sem supervisão extensiva de autoridades regulatórias”. (WOODCOCK,2005),

Entende-se que a nova abordagem sobre validação de processos deveria favorecer um cenário composto por:

- fabricantes com extenso conhecimento de seus produtos e processos,
- fabricantes esforçados e pró-ativos na melhoria contínua e não em ações paliativas;
- processos onde não há necessidades de esforços adicionais, pois já nasceram consistentes;
- Foco regulatório de verificação com subsequente auditoria do sistema da qualidade e não apenas nas inspeções pontuais.

O guia de validação de processos do FDA de 2011 representou uma mudança dramática em relação ao guia de 1987. Embora menos prescritivo ele é suficientemente descritivo para que a indústria possa criar uma abordagem cientificamente conduzida para demonstrar a previsibilidade dos seus processos.



O novo enfoque de validação de processo permitirá que se possa colher os benefícios de um esforço de validação mais focado reduzindo potencialmente o custo e resultando em produto e processos estáveis e previsíveis.

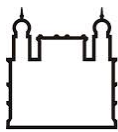
Internacionalmente, a validação na indústria farmacêutica está fundamentada por documentos de organizações como a OMS – Organização Mundial da Saúde, (WHO, 2005; WHO, 2006), e a *Pharmaceutical Inspection Convention* (PIC/S, 2009), entre outros. O entendimento das definições e conceitos envolvendo estes processos fundamenta o trabalho de validação dos sistemas de geração e de distribuição de água para uso farmacêutico, haja vista que seu desempenho operacional impacta diretamente na qualidade dos produtos fabricados.

A produção de água farmacêutica, armazenamento e distribuição devem ser projetados, instalados, comissionados, qualificados e mantidos de forma a garantir confiança na produção de água de qualidade. É necessário validar a água que será utilizada no processo de produção, a fim de, garantir que a água atende as especificações.

A capacidade do sistema deve ser concebida para satisfazer a média e demanda de pico de fluxo de operação atual. Planejando exigências futuras, o sistema deve ser concebido para permitir possíveis modificações. Todos os sistemas, independentemente da sua dimensão e capacidade, devem ter recirculação e volumes adequados para garantir que o sistema é controlado quimicamente e microbiologicamente.

A validação de todo processo industrial se inicia com seguintes etapas de: Qualificação de Instalação (QI), Qualificação de Operação (QO) e Qualificação de Desempenho (QP). Qualquer trabalho de manutenção ou modificação planejada ou não planejada deve ser aprovado pelo departamento da garantia da qualidade, usando a documentação de controle de mudança.

O processo de purificação da água para uso farmacêutico baseia-se na exclusão de impurezas físico-químicas, biológicas e microbiológicas, de modo que os níveis de qualidade prescritos pelas autoridades sanitárias nos compêndios oficiais sejam cumpridos (WHO, 2012).



### 3.1.2 Por que Validar?

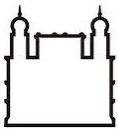
A validação é basicamente uma boa prática de negócios, e permite que os processos de produção, sejam realizados com maior técnica e economia (Aleem et al., 2002). A seguir, serão apresentadas as vantagens de se validar um processo produtivo.

- Aspectos regulatórios: atualmente, as Boas Práticas de Fabricação (BPF) tem sido estabelecida por todo o mundo. As BPF basicamente servem como diretriz, mas não provêm passo-a-passo instruções de como executá-las.
- Garantia da qualidade: validação provê segurança na obtenção dos produtos com alta qualidade, assim a validação conduz a um menor número de erros de produção, e, como resultado, reduz o número de reclamações do consumidor e “recalls” de medicamentos (ALEEM *et. al.*,2002, HAIDER, 2002).
- Redução de custos: processos operados sob níveis próximos de seus limites muitas vezes causam custos, pois são necessários reinspeções, retestes e rejeições. A validação conduz à otimização dos processos e conseqüentemente, a diminuição dos custos. (Haider, 2002), além de geral alto rendimento, maior rapidez e confiabilidade na instalação de novos equipamentos, fácil desenvolvimento de trabalho para uma maior escala, fácil manutenção dos equipamentos e mais rápida automação do processo (Haider, 2002). Outros custos de qualidade incluem gastos com marketing e obrigações processuais devidos a problemas externos com a imagem da empresa (ALLEEM *et. al.*, 2002, HAIDER).

### 3.1.3 Documentos e autoridades reguladoras

Pode-se observar alguns documentos emanados pelas agências reguladoras, tais como:

- EMA – ICH Q7A (API GMP)
- EU-GMP Annex 15: Qualification & Validation (Marh 2015)
- EMA – CPMP/QWP/158/01 ( Note for Guidance on Pharm. Waqter Quality)

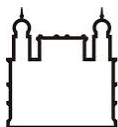


- *European Pharma 38 Pharmacopoeia- 8<sup>th</sup> Ed. ( Water Monograph e Tests)*
- *European Union / USA / WHO / PIC/S / Russia/ Brasil GMP*
- *USP 38 <1230>, <1231>,<1232>*
- *USP 38 ( Water Monograph & Tests)*
- *ANVISA - GMP-DISPOE sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos – RDC N° 17 (19 de Abril de 2010) – TITULO VI: ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO (90% as WHO Annex 3-WPU)*
- *FB – Farmacopeia Brasileira, 5<sup>o</sup>Ed. – novembro 2010*
- *WHO Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical Use (WPU) ( published in WHO Technical Report Series No.970,2012, Annex 2)*

### 3.1.4 Autoridades cientificamente reconhecidas

Cabe destacar algumas autoridades na área, tais como:

- *FDA – Guide to Inspection of High Purity Water Systems – 1993*
- *PIC/S PI 009-3 Pharmaceutical Inspection Convention and a Pharmaceutical Inspection Co-operation Scherme (PIC/S) Aide Memorie: Inspection of Utilities*
- *FDA – Technical Report N° 4 – “ Desing Concept for the Validation of a Water for Injection System”*
- *ASME BPE 2014 Bioprocessing Equipament*
- *ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide – Vol. 4: “ Water and Steam Systems” – December 2011 – Second Edition*
- *ISPE – Approaches to Commissioning and Qualification of Pharmaceutial Water and Steam Systems (2014)*
- *GAMP5 – A Risk-basead approach to Complaint Gxp Computerized Systems (2008)*
- *ISPE GAMP – Risk-based approach to Gcp ControlSystem (2<sup>nd</sup> Ed. 2011)*
- *HSA (Singapore) – Guide – 10 Water Systems For manufacturers of Nom-Sterille Products (Last major update 23 Dec 2008)*



- ANVISA ( Brasil) – Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico (2013)

### 3.1.5 Referências gerais sobre a gestão da qualidade

Pode-se observar algumas referências emanadas pelas agências reguladoras, tais como:

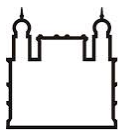
- *ICH Q9 – Quality Risk Management*
- *FDA Guidance For Industry: Q9 Quality Risk Management ( 2006)*
- *EU GMP Part III – Q9 Quality Risk Management (ICH Q9)*

### 3.1.6 A importância do projeto para sistemas de geração e distribuição de água para uso farmacêutico

A elaboração de um projeto de sistema de água para uso farmacêutico se caracteriza como uma etapa complexa e trabalhosa, pois diferentes fatores determinam a melhor combinação de tecnologias para a obtenção, armazenamento e distribuição da água purificada.

Na validação de sistemas novos se evidencia em diversos trabalhos a importância que é dada à formulação do projeto e, conseqüentemente, a etapa de Qualificação do Projeto, assim como na elaboração dos Requerimentos do Usuário (FARIA, 2009b; Tsukuda, 2009a). Esta parece ser uma decisão acertada das equipes de validação para reduzir a possibilidade de insucesso no processo de validação, uma vez que pode antecipar uma falha ainda no momento em que esta se encontra no papel e pode ser facilmente corrigida ou evitada (FARIA, 2009b; TSUKUDA, 2009a; SHARMA, 2004).

Nenhuma tecnologia utilizada isoladamente é capaz de remover efetivamente todos os tipos de contaminantes, ou seja, nenhum equipamento é capaz de garantir totalmente a qualidade da água produzida (Clementino *et. al.*, 2008; SILVA *et. al.*, 2008; VENERANDA, 2004). Desta forma, a simples combinação de tecnologias vem dando lugar aos grandes e complexos sistemas de purificação de água, comuns nas indústrias farmacêuticas (SILVA *et. al.*, 2008; SALAZAR, 1998).



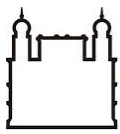
Sharma (2004) afirmou que os fatores que influenciam um projeto de sistema de água para uso farmacêutico estão baseados em cinco condições fundamentais (SHARMA, 2004):

- a. A origem da fonte de água (abastecimento público, poço artesiano, lago...) e as impurezas que cada uma contém;
- b. As diferenças e similaridades existentes nos tipos de água utilizados na planta farmacêutica;
- c. As diferentes formas de remoção das impurezas;
- d. A proporcionalidade do sistema as necessidades da planta farmacêutica;
- e. A variedade de equipamentos/tecnologias existentes para compor um sistema confiável e com boa relação custo/benefício.

De modo geral, as condições fundamentais citadas por Sharma (2004) resumem o que outros autores descrevem como pontos chaves na elaboração de um projeto (TSUKUDA, 2009a; SANTOS *et. al.*, 2008; CLEMENTINO *et. al.*, 2008). Entretanto, muitos autores reforçam a necessidade da verificação das características de qualidade da água de abastecimento e seus respectivos contaminantes (TSUKUDA, 2009a; Santos *et. al.*, 2008; Duboc, 2008), sendo que Faquharson (2001) afirma ser fundamental a clareza quanto à qualidade da água em cada etapa do processo de purificação, indo desde a água de alimentação até o ponto final de uso (FAQUHARSON, 2001).

Sharma (2004) também resume o pensamento de diversos autores (TSUKUDA, 2009a; SANTOS *et. al.*, 2008; GSELL, 2004; FAQUHARSON, 2001) ao descrever os principais fatores relacionados a projetos de sistema de água como: a capacidade requerida de purificação da água, os atributos da qualidade da água *et. al.* desejados e a seleção das tecnologias a serem utilizadas (SHARMA, 2004). Santos (2008), corroborados por outros autores (TSUKUDA, 2009a; FAQUHARSON, 2001), enfatizam que para um bom projeto é necessário o estabelecimento de padrões para atributos de qualidade relativos ao tipo de água a ser obtida (TSUKUDA, 2009a; SANTOS *et. al.*, 2008; FAQUHARSON, 2001), ou seja, a definição de que qualidade de água se espera no final do processo de purificação (SANTOS *et. al.*, 2008).





### 3.2. Cenário brasileiro

No Brasil, a regulação sanitária para a produção farmacêutica se dá por meio das normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) que são revisadas e promulgadas periodicamente pela ANVISA. No ano de 2015, está em vigor a RDC N°17 de 16 de abril de 2010, na qual estabelece que as BPF são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos (ANVISA, 2010).

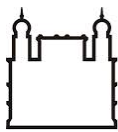
As BPF são definidas como a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro (ANVISA, 2010). O cumprimento das BPF está dirigido à diminuição dos riscos, em qualidade e especificidade, associados a cada elemento da cadeia produtiva (Ex: sistemas de utilidades, equipamentos, insumos, metodologias analíticas, etc.) que participa de cada etapa da produção farmacêutica, haja vista o controle da qualidade realizado até a obtenção do produto final obedecer a um critério de amostragem dentro de um lote de produção (ANVISA, 2010).

Um dos princípios básicos das BPF é o conceito de validação, definido como o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados, (ANVISA, 2010; WHO, 2005; EMEA, 2001).

A abordagem da legislação relacionada à validação de sistemas de água para uso farmacêutico foi focada nas exigências atuais da ANVISA, centradas na RDC N°17 de 2010 que trata das Boas Práticas de Fabricação, e em legislações internacionais da Organização Mundial da Saúde (como o *WHO Technical Reports Series 929 e 937*) e da *Pharmaceutical Inspection Convention (PIC/S, 2009)* que abordam a validação de sistemas de água para uso farmacêutico.

A validação de processo na indústria farmacêutica se fundamenta em definições e conceitos determinados pela ANVISA em nível nacional, atualmente por meio da RDC N°17 de 2010 (ANVISA, 2010)





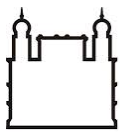
### 3.2.2 Tipos de validação

Nesse contexto, o processo de validação pode ser classificado nos seguintes tipos (ANVISA, 2010; ANVISA, 2009; PIC/S 2009; ANVISA, 2003):

- a. **Validação prospectiva:** Consiste de uma validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes, por sua vez são avaliados com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas (ANVISA, 2010). Uma outra definição consiste de Validação realizada antes da produção rotineira de produtos para venda (PIC/S, 2009).
- b. **Validação concorrente:** Trata da Validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados para venda (ANVISA, 2010; PIC/S, 2009).
- c. **Validação retrospectiva:** Compreende a validação que envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados (ANVISA, 2010, PIC/S, 2009).
- d. **Revalidação:** A revalidação é necessária para assegurar que as mudanças intencionais ou não, no processo de produção, equipamentos e no ambiente, não afetem adversamente as características do processo e a qualidade do produto (PIC/S, 2009). Ou, segundo a RDC N°17 de 2010, é a repetição parcial ou total das validações de processo, de limpeza ou de método analítico para assegurar que esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos (ANVISA, 2010).

### 3.2.3 Abordagem para validação

A OMS apresenta uma correlação entre a validação e qualificação, na qual considera que ambas são essencialmente os componentes do mesmo conceito. Ressaltando que o termo “qualificação” é normalmente utilizado para equipamentos,



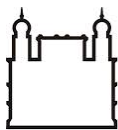
utilidades e sistemas, enquanto o termo “validação” é utilizado para processos. Neste sentido, a qualificação é parte integrante da validação (WHO, 2006).

Os elementos chave de um programa de validação (incluindo as etapas de qualificação) de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um Plano Mestre de Validação (PMV), e este programa deve estabelecer e comprovar que (ANVISA, 2010; PIC/S, 2009; PIC/S, 2007):

- a. As instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto – QD). Cabe ressaltar que a RDC N°210 de 2003 não contemplava esta etapa de qualificação (ANVISA, 2003);
- b. As instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação - QI);
- c. As instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação – QO);
- d. Um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo – VP, também chamada de qualificação de desempenho ou performance).

Além disso, a implementação do trabalho de validação requer recursos consideráveis, tais como (ANVISA, 2010; WHO, 2006):

- a. Tempo: geralmente o trabalho de validação está sujeito a cronogramas rigorosos.
- b. Financeiro: a validação freqüentemente requer o tempo de pessoal especializado e tecnologia de alto custo.
- c. Humano: a validação requer a colaboração de especialistas de diferentes áreas (ex. equipe multidisciplinar, compreendendo a garantia de qualidade, engenharia, produção e outras áreas, dependendo do produto e do processo a ser validado).



### 3.2.4 Documentação associada à validação

A documentação associada à validação refere-se ao Plano Mestre de Validação (PMV), Protocolos e Relatórios de Qualificação (de Projeto, de Instalação, de Operação e de Performance, respectivamente) e ao Relatório de Validação, sendo outros documentos, como Procedimentos Operacionais Padrão (POP) e Especificações Técnicas, utilizados como suporte para a elaboração dos documentos associados aos trabalhos de validação (ANVISA, 2010, WHO, 2006).

#### 3.2.4.1 O Plano Mestre de Validação (PMV)

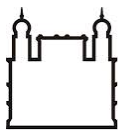
- Plano Mestre de Validação é um documento de nível geral que estabelece um plano de validação para o projeto como um todo, resume a filosofia geral e a abordagem do fabricante com intuito de estabelecer um desempenho adequado. Ele provê a informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes e cronograma para o trabalho a ser realizado, incluindo a definição de responsabilidades para a implementação deste plano (ANVISA, 2010; PIC/S, 2009).

O PMV deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo:

- 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);
- Planejamento e Cronograma;
- Controle de Mudanças;
- Referências a outros documentos existentes.

#### 3.2.5 Protocolos de qualificação (de projeto, de instalação, de operação e de performance)

Devem existir protocolos de qualificação que descrevam os estudos a serem conduzidos em cada um dos tipos de qualificação, devendo conter uma descrição de



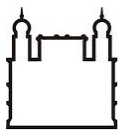
como os resultados serão analisados. Os protocolos devem estar aprovados antes do início dos estudos propriamente ditos e qualquer mudança nos protocolos somente pode ser adotada após aprovação (ANVISA, 2010; WHO, 2006). No mínimo as seguintes informações devem estar incluídas nestes protocolos: os objetivos do estudo; o local/planta onde será conduzido o estudo; pessoas responsáveis; descrição dos procedimentos a serem seguidos; equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes; o tipo de qualificação; os processos e/ou parâmetros; amostragem, testes e requisitos de monitoramento e; critérios de aceitação (ANVISA, 2010; WHO, 2006).

### *3.2.6 Relatórios de qualificação (de projeto, de instalação, de operação e de desempenho)*

Os Relatórios de Qualificação de cada um dos tipos de qualificação devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo: o título, 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. Os resultados obtidos devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos, devendo atender aos mesmos. Os responsáveis pelos trabalhos de qualificação devem aprovar o relatório completo (ANVISA, 2010; WHO, 2006).

### *3.2.7 Relatórios de validação*

Relatório de Validação deve ser elaborado somente quando todas estas etapas de qualificação estiverem finalizadas satisfatoriamente, devendo contemplar ampla comprovação documental do atendimento as especificações em todas as etapas, servindo como o resumo final do processo de validação, devendo ser aprovado por todas as áreas envolvidas nas qualificações precedentes (ANVISA, 2010; WHO, 2006).



## **4. O SISTEMA DE VALIDAÇÃO DE ÁGUA PURIFICADA NO LABORATÓRIO FARMACÊUTICO OFICIAL FARMANGUINHOS**

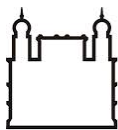
### **4.1. Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos)**

O Instituto de Tecnologia em Fármacos foi fundado em 1956, com a criação do Serviço de Medicamentos Oficiais. O Instituto era uma autarquia do então Ministério da Educação e Saúde e visava ao combate das endemias rurais. Vinte anos mais tarde, o Instituto foi ampliado e definitivamente integrado à Fiocruz (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Até o final da década de 80, Farmanguinhos produzia quase exclusivamente sulfato ferroso, produto de fabricação simples e baixo valor agregado, o qual era distribuído a gestantes e crianças, pelo Ministério da Saúde. Na década de 90, o governo federal investiu na Unidade, de forma a alterar a sua linha de produção, para privilegiar medicamentos de maior necessidade tecnológica. Conseqüentemente, em 1999, Farmanguinhos foi convidado a participar do desenvolvimento de fármacos para o programa brasileiro contra a AIDS. Este trabalho fortaleceu o Ministério da Saúde nas negociações com empresas detentoras de patentes de medicamentos e gerou uma diminuição significativa no custo dos medicamentos para o Brasil, o que tornou o programa anti-AIDS brasileiro uma referência mundial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Com o objetivo de atender à demanda crescente da Unidade, em 2003, o Ministério da Saúde adquiriu para a Fiocruz/Farmanguinhos uma nova fábrica, em Jacarepaguá. A incorporação representou para o Instituto um crescimento substancial de sua área fabril, que passou de 7.000 m<sup>2</sup> no campus de Manguinhos para 48.000 m<sup>2</sup> de área construída em um terreno com cerca de 100.000 m<sup>2</sup>. Esta nova unidade fabril, denominada Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM), está capacitada a produzir até 6 bilhões de unidades farmacêuticas por ano, com áreas dedicadas à produção de formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2009).

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), é o maior laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde. Farmanguinhos é responsável pela produção



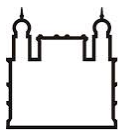
de mais de um bilhão de medicamentos por ano, visando ao atendimento dos programas estratégicos do Governo Federal. O Instituto disponibiliza antibióticos, anti-inflamatórios, anti-infecciosos, antiulcerantes, analgésicos, medicamentos para doenças endêmicas, como malária e tuberculose, antirretrovirais contra a (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), (AIDS), medicamentos para o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central e para os programas de diabetes e hipertensão. Estes medicamentos são distribuídos à população pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e atendem também a demandas emergenciais no Brasil e no exterior (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2009)

#### *4.1.1 Estrutura e efetividade industrial em Farmanguinhos*

Equipada com tecnologia de ponta, a linha de produção de Farmanguinhos ocupa dois prédios. O prédio 40 é dedicado exclusivamente à produção de penicilínicos (antibióticos) como Amoxicilina em cápsulas e pó suspensão. Já o prédio 70 concentra a produção de anti-inflamatórios, anti-infecciosos, antiulcerantes, analgésicos, medicamentos para o sistema cardiovascular, sistema nervoso central e para o tratamento de diabetes, hipertensão e doenças endêmicas – como malária, tuberculose e Doença de Chagas, além de antirretrovirais contra Aids, (FARMANGUINHOS 2009/2013)

O projeto de revitalização de Farmanguinhos com o objetivo de recuperação, adequação e modernização da fábrica conforme legislação vigente, e a reestruturação do Instituto atenderá aos novos rumos da instituição, com base no seu planejamento. Todos esses investimentos irão proporcionar uma infraestrutura moderna e eficiente, para que Farmanguinhos possa se consolidar cada vez mais como uma instituição que exerce papel de destaque na saúde pública do Brasil. (FARMANGUINHOS 2009/2013)

Estão sendo atualizados sistemas de utilidades, instalações físicas, equipamentos e demais infraestruturas para, assim, manter processos de garantia da qualidade segundo os padrões internacionais. Desta forma, Farmanguinhos procura assegurar as condições para as futuras etapas dos projetos de transferência de tecnologia que vem desenvolvendo. O prédio 70 do Complexo Tecnológico de Medicamentos entrará em reformas (FARMANGUINHOS 2009/2013)



Essas ações fazem parte de uma reestruturação da unidade, que, mais do que nunca, tem se tornado um braço estratégico para o Brasil na absorção de tecnologias de medicamentos com elevado grau de complexidade. Para acompanhar a crescente demanda proveniente das Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs) (FARMANGUINHOS 2009/2013)

## **4.2. Condições Ideais de Construção do Sistema de Purificação de Água para o Prédio 70 de Farmanguinhos: produtos comuns e para a classe de Antirretrovirais**

### *4.2.1 O sistema de purificação de água de Farmanguinhos*

A água que alimenta o sistema de geração de água purificada é fornecida pela CEDAE para Farmanguinhos / FIOCRUZ e a mesma é provida de qualidade de água potável. Desta forma, a água potável para tornar-se purificada, ela passa através dos seguintes estágios:

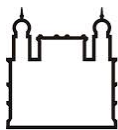
- Pré-tratamento: Tanque de Areia (Filtro Multimeios) (TAR-01); Tanque Abrandador (TAB-01);
- Filtro de Partículas (FP-7001); Lâmpadas de Irradiação Ultravioleta de 254 nm (UV-7001 e UV-7002).
- Unidades de Osmoses Reversa (1º Passo A e B)
- Módulos de Eletrodeionização EDI-A e EDI-B;

Portanto, a água purificada é gerada numa vazão aproximada de 5000 litros/hora por um equipamento de osmose reversa<sup>3</sup> contendo dois passos e dois módulos de eletrodeionização contínua, atendendo aos requerimentos da Resolução RDC N° 17 de 16 de abril de 2010 publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

---

<sup>3</sup> **Entende-se por osmose reversa um sistema que** utiliza um processo de separação em que um solvente é separado de um soluto de baixa massa molecular por uma membrana permeável ao solvente e impermeável ao soluto. Isso ocorre quando se aplica uma grande pressão sobre este meio aquoso, o que contraria o fluxo natural da osmose. Por essa razão o processo é denominado osmose reversa.



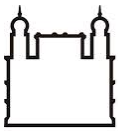


Uma vez gerada, a água é conduzida para tanques de armazenamento e distribuição, de onde será distribuída por toda a fábrica. A descrição do funcionamento do sistema de armazenamento e distribuição não faz parte deste estudo documento.

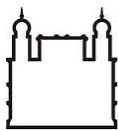
O sistema gerador de água purificada opera de maneira totalmente automática controlado pelo PLC (Programmable Logic Controller) em função de comandos recebidos através de sensores instalados em cada módulo do sistema gerador de água purificada, descritos abaixo:

- Sensores de Nível LSH-7001 E LSH-7001 localizados no Tanque Pulmão (TQ-7001);
- Sensores de Nível LSL-7002 e LSH-7002 localizados no Tanque de Armazenamento de Solução de Hipoclorito de Sódio (TQS-7001);
- Sensores de Nível LSH-7003, LSL-7003 e LSH-7003 localizados no Tanque de Água de Alimentação (TQ-7002);
- Sensores de Nível LSH-7004 e LSL-7004 localizados no Tanque de Metabissulfito de Sódio (TQS-7002);
- Sensores de Nível LSH-7005 e LSL-7005 localizados no Tanque de Hidróxido de Sódio (TQS-7003);
- Sensor de Nível LSH-7039 localizado no Tanque de armazenamento (TK-39);
- Sensor de Nível LSH-7040 localizado no Tanque de armazenamento (TK-40);
- Indicador / Transmissor de ORP (ORP-01), localizado na saída do Tanque de Água de Alimentação (TQ-7002);
- Cabeçote (CAB-TAR-01) para Retrolavagem do Tanque de Filtro Multimeios (TAR-01);
- Cabeçote (CAB-TAB-01) para Regeneração do Tanque de Abrandador (TAB-01);
- Sensor de Alta Pressão (PSH-7001), localizado na saída da Bomba de Alta Pressão (BC-7001);
- Sensores de Alta Pressão (PSH-7003A e PSH-7003B), localizados nos 1º Passos A e B;
- Sensores de Baixa Pressão (PSL-7001A e PSL-7001B), localizados na entrada dos 1º Passos A e B;





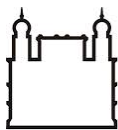
- Indicador / Transmissor de PH (PH-01), localizado na saída do Tanque de Água de Alimentação (TQ-7002);
- Indicador / Transmissor de PH (PH-02), localizado na Entrada de Água da OR;
- Sensor de Alta Pressão (PSH-7002), localizado na saída da Bombas de Alta Pressão (BC-7003 e BC-7004);
- Indicador / Transmissor de Condutividade (CM-01), localizado na Entrada do Pré-Tratamento 1;
- Indicador / Transmissor de Condutividade (CM-02), localizado na Entrada dos Passos A e B;
- Indicador / Transmissor de Condutividade (CM-03A E CM-03B), localizados na saída das Membranas de Osmose Reversa (OR-7001A e OR-7002B);
- Indicador / Transmissor de Condutividade (CM-04), localizado na entrada do (EDI-7001A e EDI-7001B);
- Indicador / Transmissor de Condutividade (CM-05A e CM-05B), localizados na Saída dos (EDI-7001A e EDI-7001B);  
Indicador / Transmissor de Condutividade (CM-06), localizado na Saída dos (EDI-7001A e EDI-7001B);
- Manômetro de Alta Pressão na Entrada do EDI-7001A e EDI-7001B;
- Pressostato de Falta de Ar Comprimido (PAC-7001);
- Sensor de Segurança das Lâmpadas de Irradiação Ultravioleta (SN-UV01 e SN-UV02);
- Sensores de Fluxo de água (SF-7002A E SF-7002B), localizados no rejeito dos Módulos de Eletrodeionização, (EDI-7001A e EDI-7001B);
- Sensores de Fluxo de água (SF-7003), localizado na Saída dos Eletrodeionizadores (EDI-7001A e EDI-7001B);
- Sensor de Fluxo de água (SF-7004), localizado na Saída do Pré-Tratamento 1;
- Sensor de Fluxo de água (SF-7005), localizado na Saída do Pré-Tratamento 2;



#### 4.2.2 Plano mestre de validação para água purificada no prédio 70

Este estudo é elaborado com o objetivo de definir o ciclo de vida do projeto, fornecendo as diretrizes iniciais para reunir os requisitos de qualidade da Farmanguinhos/FIOCRUZ e com isso permitir a conformidade do controle de procedimentos em cada atividade do projeto.

- Documentos necessários para compor o PMV (Plano Mestre de Validação)
  - Book de Validação deverá conter no mínimo a documentação descrita abaixo:
  - Requerimento do Usuário;
  - Análise de Risco;
  - Esquema Elétrico;
  - Esquema Hidráulico;
  - Protocolo de Qualificação de Projeto;
  - Relatório de Qualificação de Projeto;
  - Protocolo de Qualificação de Instalação;
  - Relatório de Qualificação de Instalação;
  - Protocolo de Qualificação de Operação;
  - Relatório de Qualificação de Operação;
  - Certificados de Calibração dos Instrumentos Instalados no Pré-Tratamento e Geração;
  - Manual de Operação e Manutenção do Sistema;
  - Especificação Funcional;
  - Especificação de Hardware e da Configuração;
  - Plano de Qualidade e Projeto;
  - Relatório Final de Qualidade e Entrega do Checklist;
  - Especificação dos Testes de Aceitação de Fábrica;



- Especificação dos Testes de Aceitação da Instalação;
- Especificação dos Testes de Aceitação de Operação;

#### *4.2.2.1 No que se refere a qualificação do projeto*

A Qualificação de Projeto é responsável pela evidência documentada de que as especificações estabelecidas no requerimento do usuário, critérios exigidos e avaliação das especificações dos documentos de desenvolvimento, construção e testes iniciais de projeto estão de acordo com o estabelecido em legislação vigente de demais normas de regulamentação que forem aplicáveis.

#### *4.2.2.2 No que se refere ao modelo de gerenciamento adotado por Farmanguinhos*

O desenvolvimento do projeto gera os documentos chaves para a construção do sistema e que são usados como uma estrutura para o processo de projeto detalhado. Estes originais incluem:

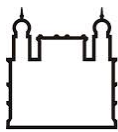
- Plantas baixas do sistema;
- Fluxograma do processo e do material;
- Esquema Hidráulico do Sistema;
- Diagrama uni-filar ou tri-filar elétrico.

#### *4.2.3 Detalhes do projeto*

O estágio de detalhamento de projeto produz os documentos originais exigidos para a construção que oferece e que contrata, compra do sistema, do equipamento, fabricação, instalação e testes.

São usados para descrever o fluxo de processo, a configuração de equipamento, os parâmetros de processo, a instrumentação, e os materiais de construção.

As Boas Práticas de Engenharia sugerem que os documentos sejam mantidos atualizados ao longo do desenvolvimento de projeto e da vida útil do sistema em questão.



#### 4.2.4 Especificações técnicas

Especificações detalhadas devem definir as exigências de sistema de forma explícita, os códigos, e os padrões a serem seguidos durante a fabricação e a construção, as exigências do teste, os critérios de aceitação, e os demais itens que possam estar associados. Para impedir custos e atrasos desnecessários, os seguintes artigos devem ser considerados:

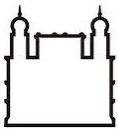
- Serviço ou equipamento a serem fornecidos junto com o sistema;
- Exigências de desempenho do sistema;
- Exigências do teste de fábrica (que incluem a revisão de planta do teste, a revisão, e a aprovação escritas);
- Exigências da instalação;
- Partida, comissionamento, e exigências para Qualificação;
- Exigências de treinamento (que incluem o espaço, o número de participantes, a duração, conteúdo e registro);
- Exigências da documentação (que incluem manuais, operação, manutenção, limpeza, procedimentos da calibração, esquemas).

#### 4.2.5 Requerimento do usuário

Documento foi elaborado com o propósito de fornecer os requisitos de GMP/BPF necessários para orientar os processos de elaboração do projeto de aquisição e Qualificação/ Validação do sistema de água purificada correspondente as áreas de antirretrovirais e produtos comuns do prédio 70.

#### 4.2.6 Regras de elaboração da RU

- Entretanto a RDC N°17 de 2010 não cita esta etapa do processo de validação, apenas afirma a necessidade do RU para a realização da Qualificação de Design ou Projeto (ANVISA, 2010). No RU devem ser definidas as características técnicas, funcionais e documentais que o sistema deve possuir para atender as necessidades dos usuários e acima



- de tudo, das legislações e compêndios vigentes (FARIA, 2009a; TSUKUDA, 2009a).
- O RU deve ser concebido por diferentes áreas do conhecimento que estão abrangidas na rotina do trabalho industrial farmacêutico, como a engenharia, a manutenção, a garantia e o controle da qualidade (FARIA, 2009a; FARIA, 2009b; TSUKUDA, 2009a) e a tecnologia da informação, pois as novas tecnologias exigem a validação dos sistemas computadorizados.
  - O Conteúdo do RU não deve assumir posições sobre soluções técnicas para o sistema, ficando isto a cargo do fabricante/fornecedor, pois o foco do RU é garantir que todos os requerimentos sejam específicos, mensuráveis e acima de tudo testáveis (FARIA, 2009a; FARIA, 2009b; TSUKUDA, 2009a).

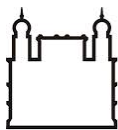
#### *4.2.7 Análise de risco*

Este documento tem por objetivo analisar a criticidade, reconhecer e mapear o risco envolvido, na instalação do sistema de geração de água purificada, controlada e monitorada pelo PLC, localizado na Planta da Farmanguinhos no prédio 70.

Entende-se, normalmente, que o risco é definido como a combinação da probabilidade de ocorrer um dano e a severidade desse dano. Entretanto, atingir o entendimento da aplicação do gerenciamento entre diversos agentes, é difícil porque cada agente deve perceber diferentes aspectos em cada dano ocorrido e atribuir diferentes severidades aos mesmos.

Em relação aos produtos farmacêuticos, mesmo que existam diversos agentes, incluindo pacientes e médicos, bem como o governo e indústria, a proteção do paciente através do gerenciamento do risco da qualidade possui ser considerada de primeira importância.

Este documento aborda também as condições do ambiente necessárias para o correto funcionamento do sistema em questão, bem como os critérios de aceitação para a comprovação da qualificação de instalação e operação da readequação do sistema.



#### 4.2.7.1 Conteúdo da Análise de Risco

O gerenciamento de riscos é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade dos produtos dentro do seu ciclo de vida. Um modelo de gerenciamento de riscos é delineado no diagrama abaixo. Outros modelos podem ser usados. A ênfase em cada componente emoldurado poderá diferir de caso para caso, mas um processo robusto irá incorporar a consideração de todos os elementos a um nível de detalhe adequado aos riscos específicos.

Essa Análise de Risco deve avaliar todos os riscos relacionados a instrumentos, equipamentos, utilidades, *hardware*, *software*, documentação e procedimentos ligados ao sistema de água (SANTOS *et. al.*, 2008), sendo uma ótima base para o embasamento dos testes necessários para a realização das qualificações subsequentes do processo de validação (SANTOS *et. al.*, 2008).

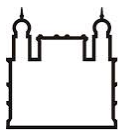
Na Análise de Risco não existe a busca pela garantia de que os riscos levantados não afetem o sistema, uma vez que este é o objetivo das qualificações subsequentes no modelo estudado, ou seja, a garantia da qualidade final da água fornecida pelo sistema (FARIA, 2009a).

#### 4.2.8 Protocolo de Qualificação de Instalação

O presente documento tem por objetivo qualificar o sistema gerador de água PW, quanto a sua Instalação, através do fornecimento de evidências documentadas de conformidade dos mesmos, de acordo com as necessidades do usuário, especificações do fabricante e legislações vigentes, ficando a etapa de Qualificação de Desempenho, isto é, geração de documentação pertinente a execução de testes de desafios que determinaram a conformidade do sistema em longo prazo, sob a responsabilidade da Farmanguinhos.

##### 4.2.8.1 Dados necessários para elaboração

A etapa de QI consiste na verificação documentada de que o sistema está adequadamente instalado (SANTOS *et. al.*, 2008). Desta forma, avalia se todos os



aspectos construtivos previstos em projeto foram devidamente implementados durante a instalação do sistema em qualificação (FARIA, 2009a).

A avaliação deve ocorrer por meio de protocolo previamente aprovado, que pode ser constituído de um *check-list* e que deve demonstrar que os componentes do sistema foram instalados de acordo com as especificações de projeto, desenhos e diagramas do fabricante (FARIA, 2009a; SANTOS *et. al.*, 2008).

Faria (2009a) listou os principais aspectos que devem ser avaliados durante a Qualificação de Instalação:

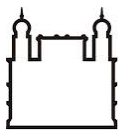
- Caráter “Conforme Construído” do sistema;
- Características técnicas dos equipamentos, filtros, instrumentos, válvulas e demais acessórios que constituem o sistema;
- Características técnicas de painéis elétricos, pneumáticos e painéis de controle;
- Hardware e software (quando aplicável);
- Testes de comunicação de equipamentos e componentes com o sistema de controle;
- Fornecimento de utilidades para o correto funcionamento do sistema;
- Graduação de lubrificantes (quando aplicável);
- Verificação elétrica: entradas e saídas digitais e analógicas;

A etapa de análise de riscos também auxiliará no direcionamento dos testes que deverão ser realizados durante a etapa de QI (FARIA, 2009a).

Ao término da etapa de QI, deverá ser emitido um relatório com um resumo dos resultados obtidos, assim como uma conclusão e definição do status do sistema (Faria, 2009a).

#### 4.2.8.2 Etapas de verificações prévias

- **Inspeção De Fábrica (FAT – “Factory Acceptance Test”)**



Verificação da documentação gerada, da instalação e do funcionamento do equipamento solicitado, realizada no local de fabricação do mesmo, com o objetivo de detectar e corrigir possíveis falhas antes de sua entrega.

- **Testes Desafio in Loco (SAT – “Site Acceptance Test”)**

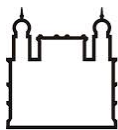
Verificação da documentação gerada, do projeto, da instalação e da operação e funcionamento do equipamento, realizada no local onde o mesmo é instalado e colocado para operar, nas instalações do usuário

#### *4.2.9 Qualificação de projeto (QD)*

Objetivo: Certificar que as necessidades requisitadas pelo usuário estão de acordo com o solicitado previamente. Conteúdo:

- Avaliar o projeto e confirmar que os atributos de qualidade fixados foram seguidos.
- Revisar a documentação referente à especificação técnica e funcional, descritivos de Sanitização e Operação, e confirmar seu cumprimento junto aos requisitos do usuário.
- Revisar os desenhos do projeto (layout, diagramas, etc.), e confirmar seu cumprimento junto aos requisitos do usuário.
- Revisar e confirmar que os materiais de construção e utilidades cumprem com a especificação do usuário e entregue pelo fornecedor.
- Confirmar os padrões adotados segundo o Código Nacional e Internacional, e Normas de Boas Práticas (material de construção, operação, segurança, facilidade de limpeza, etc.).
- Confirmar o uso e disponibilidade de informações pertinentes à transferência de tecnologia.





#### *4.2.10 Qualificação de instalação (QI)*

Evidência documentada de que o sistema gerador de água purificada está localizado em ambiente seguro e adequado às suas operacionalidades, em concordância com as especificações do fabricante, além de assegurar que o conjunto foi instalado e interconectado adequadamente aos sistemas de utilidades necessários.

#### *4.2.11 Qualificação de operação (QO)*

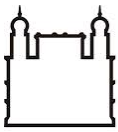
Evidência documentada que tem como objetivo avaliar e comprovar o adequado funcionamento do sistema gerador de água purificada, assegurando que cada componente está operando com segurança e de acordo com as especificações do fabricante durante todos os desafios de operação, através do fornecimento de evidências documentadas de conformidade dos mesmos, de acordo com as necessidades do usuário, especificações do fabricante e legislações vigentes, ficando a etapa de qualificação de desempenho, isto é, geração de documentação pertinente e execução de testes de desafios que determinaram a conformidade do sistema a longo prazo, sob a responsabilidade de Farmanguinhos.

#### *4.2.12 Qualificação de performance*

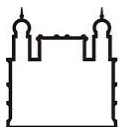
##### *4.2.12.1 Abordagem de Três Fases para Validação de Sistemas de Água*

Segundo Organização Mundial da Saúde, a abordagem de três fases para a validação de sistemas de água para uso farmacêutico deve consistir da seguinte forma (ANVISA, 2009; WHO, 2005):

- **Fase 1:** Deve ser utilizado um período de testes de 2 a 4 semanas monitorando o sistema de forma intensiva. Durante esse período, o sistema deve funcionar continuamente sem falhas ou desvios de desempenho. Os seguintes itens devem ser incluídos na abordagem dos testes:
  - a. Realização de testes químicos e microbiológicos de acordo com um plano definido.



- b. Verificação diária da qualidade da água de alimentação.
  - c. Amostragem diária após cada passo do processo de purificação.
  - d. Amostragem diária em cada ponto de uso e em outros pontos definidos de amostragem.
  - e. Estabelecimento de faixas apropriadas de operação.
  - f. Desenvolvimento e finalização de procedimentos de operação, limpeza, sanitização e manutenção.
  - g. Demonstração de que a produção e liberação atendem aos requisitos de qualidade e quantidade.
  - h. Uso e adequação dos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para operação, manutenção, sanitização e ações corretivas.
  - i. Verificação de limites de alerta e de ação.
  - j. Desenvolvimento e tratamento de procedimento de falha nos testes.
- **Fase 2:** Um período adicional de testes de 2 a 4 semanas deve ser realizado, utilizando os POPs definidos após a conclusão satisfatória da fase 1. O esquema de amostragem deve ser o mesmo da fase 1. A água pode ser usada para fins de produção durante essa fase. A avaliação também deve demonstrar:
    - a. Operação consistente dentro de faixas estabelecidas; e
    - b. Produção consistente e fornecimento de água com a qualidade e na quantidade requeridas quando o sistema é utilizado de acordo com os POPs.
- **Fase 3:** A fase 3 deve ser realizada por um ano após a conclusão satisfatória da fase 2. A água pode ser usada para fins de fabricação durante essa fase, que tem os seguintes objetivos e características:
    - a. Demonstrar desempenho confiável.



- b. Garantir que sejam avaliadas as variações sazonais.
- c. Os locais, a frequência de amostragem e os testes podem ser reduzidos ao padrão normal de rotina, com base nos procedimentos estabelecidos durante as fases 1 e 2.

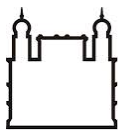
#### 4.2.13 Monitoramento contínuo, manutenção e revisão do sistema

Ainda segundo a OMS, após a conclusão da fase 3 do programa de validação do sistema de água, deve ser realizada uma revisão do sistema. Esta revisão deve ser periódica e deve considerar tópicos 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 POPs (ANVISA, 2009; WHO, 2005).

A ANVISA destaca que a qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos, sendo que após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica (ANVISA, 2010).

Após essa revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina, com base nos resultados da fase 3, devendo incluir uma combinação de monitoramento *online* de parâmetros tais como fluxo, pressão, temperatura, condutividade e carbono orgânico total, bem como testes de amostras *offline* quanto a atributos físicos, químicos e microbiológicos. Deve ser realizada análise de tendência dos dados de monitoramento (ANVISA, 2009; WHO, 2005).

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; POPs 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 (ANVISA, 2009; WHO, 2005).



## 5 CONCLUSÕES

Foram evidenciados com o presente trabalho que a validação de sistemas de água purificada é uma ferramenta importante na tarefa de garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos, e não é somente um aspecto exigido pelas legislações farmacêuticas, mas também uma prática que está associada a vários benefícios, incluindo a otimização de processos e a própria redução dos custos de produção.

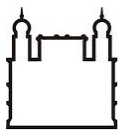
O presente trabalho teve por objetivo, em uma primeira parte, esclarecer o conceito de validação de processos, os tipos de validação, seus estágios, sua importância e as dificuldades frequentemente encontradas durante a validação.

Em uma segunda etapa do trabalho, objetivou -se demonstrar como se realiza a validação de um sistema de purificação de água, a partir da proposição de um protocolo, abordando os principais aspectos a serem observados e as análises, físico-químicas e microbiológicas, que se fazem necessárias para a validação do sistema. O sistema sob estudo é constituído por diferentes meios filtrantes, de pré-tratamento, e por um sistema de purificação do tipo osmose reversa, que é amplamente utilizado em Indústrias Farmacêuticas.

O conhecimento das práticas de validação e das tecnologias envolvidas no processo de purificação de água é essencial para a correta realização do trabalho de validação, que deve ser iniciado já no momento de preparação dos projetos de sistemas de água.

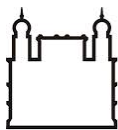
Equipes responsáveis pela validação destes sistemas podem utilizar as informações contidas neste trabalho para adequação do seu escopo de atuação e estudos.

Assim, o trabalho atingiu seus objetivos ao reunir informações sobre o processo de validação de sistemas de geração e distribuição de água para uso farmacêutico, com enfoque na indústria farmacêutica, podendo ser utilizada como um norteador para equipes que tenham pouca experiência neste tipo de validação



## 6 PERSPECTIVAS FUTURAS

- Aumento da produtividade considerando um sistema de água purificada validado e, por conseguinte, uma melhora da eficácia operacional e da qualidade e tempo de ciclo das propostas.
- Estabilidade e melhoria dos processos produtivos, administrativos e regulatórios vinculados.
- O TCC seja mais uma ferramenta como auxílio na implantação e manutenção de um controle eficaz nos laboratórios farmacêuticos do sistema de água purificadas, além de subsidiar a ANVISA em futuras revisões normativas alusivas ao sistema de água purificada.



## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, Bruce; BRAY, Dennis; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WATSON, James D. **Biologia Molecular da Célula**. Tradução por SIMONETTI, Amauri Braga et. al. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

ALENCAR, J.R.B; PINTO, P.M.D.V; VITOR NETO, P.P.; OLIVEIRA, A.T.C.; MEDEIROS, F.P.M.; RAMOS, S.V.V.; ROLIM NETO, P.J. Estratégia para validação do sistema de tratamento de água de uma indústria farmacêutica, **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 85., n. 3., p. 85-88, 2004.

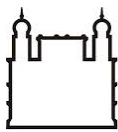
ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde. Consulta Pública N.º03, de 13 de Janeiro de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação. **Diário Oficial da União**, Brasília, 17 fev. 2009.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde. Resolução RDC N.º17, de 16 de Abril de 2010. Esta resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias. **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 abr. 2010.

BREDA, Eymard de Meira. Água grau reagente para laboratórios e outros fins especiais. Set. 2001. Em < [http://lqes.iqm.unicamp.br/canal\\_cientifico/lqes\\_responde/](http://lqes.iqm.unicamp.br/canal_cientifico/lqes_responde/) > acessado em 27/10/2009

CAMPBELL, Mary K. **Bioquímica**. Tradução por FERREIRA, Henrique Bunselmeyer et. al. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

CHAVES, Lúcia da Conceição Diogo. **Estudo da cinética de formação de biofilmes em superfícies em contato com água potável**. Braga: Universidade do Minho, 2004.



156f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia do Ambiente, Departamento de Engenharia Biológica, Universidade do Minho, Braga, 2004.

CHOLAYUDTH, Pramote. Establishing Alert Limits for Microbial Counts in Purified Water. **Journal of Validation Technology**. v. 13., n. 1., p. 44-52, 2007

CLEMENTINO, Maria Roseane dos Anjos; ROLIM NETO, Pedro José e ALENCAR, João Rui Barbosa. Carbono orgânico total: metodologia analítica e aplicações para indústria farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 89., n. 1., p. 74-80, 2008.

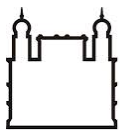
CORREA, JOSE CARLOS VALENÇA. 2003. Qualidade dos Medicamentos Comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e Instituto Adolfo Lutz. São Paulo: Universidade de São Paulo - Dissertação de Mestrado, 2003

DIAS, Fábio Nunes. **Avaliação de eficácia da sanitização de um sistema de purificação de água. Esterilização de artigos médicos, dissipação residual do óxido de etileno e uso da proteína verde fluorescente (GFP) como indicador de controle do processo**. São Paulo: USP, 2007. 120 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de PósGraduação em Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

DUBOC, Marco. Água para fins farmacêuticos: Regulamentação e desafios para a validação de sistemas. **Controle de Contaminação**, São Paulo, n. 106, p. 22-24, fev. 2008.

EMA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP) and COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (CVMP). **Note for Guidance on Process Validation**. 2001. Londres: EMA, mar. 2001.

EMA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. COMMITTEE



FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP) and COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (CVMP). **Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use**. 2002. Londres: EMEA, maio 2002.

FARIA, Luiz Fernando de Almeida. Etapas da validação de sistemas de água. **Controle de Contaminação**, São Paulo, v. 121, p. 24-27, maio 2009a.

FARIA, Luiz Fernando de Almeida. A importância do Requerimento do usuário dentro de projetos para a indústria farmacêutica. **Controle de Contaminação**, São Paulo, v. 124, p. 21-22, ago. 2009b.

FAQUHARSON, Gordon J. Validação do Sistema de Água para Injetáveis, “Uma estratégia para Controle de Contaminação”. **Controle de Contaminação**, São Paulo, v. 30, p. 30-34, 2001.

GIL, E.S., ORLANDO, R.M., MATIAS, R. & SERRANO, S.H.P. Controle Físico-químico de Qualidade de Medicamentos. 3ª edição. São Paulo: Pharmabooks. São Paulo

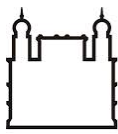
GSELL, George. Water Systems Utilizing Multiple Effect and Vapor Compression Technologies Compared. **Pharmaceutical Engineering**. v. 24., n. 2., p. 1-7, 2004.

GUYTON, Arthur C. **Fisiologia Humana**. Tradução por ESBERARD, Charles Alfred. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S/A, 1998.

LIMA, A.A.N; LIMA, J.R.; SILVA, J.L; ALENCAR, J.R.B; SOARES-SOBRINHO, J.L; LIMA, L.G e ROLIM-NETO, P.J.Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 27., n. 3., p. 177-187, 2006.

MACEDO, Jorge Antônio Barros. **Águas & Águas**. 3 ed. Belo Horizonte: Conselho Regional de Química - MG, 2004.





MARIANI, Celso Antônio; PIZZINATTO, Nádia Kassouf e FARAH, Oswaldo Elias. **Método PDCA e Ferramentas da Qualidade no Gerenciamento de Processos Industriais: Um Estudo de Caso**. 2005. Trabalho apresentado no XII SIMPEP, 2005, Baurú-SP, nov. 2005.

MARTINS, A. M. S., PENNA, T. C. V. Água purificada para a lavagem de produtos médico-hospitalares. **Controle de Contaminação**, São Paulo, v. 20, 2000.

MAZZOLA, Priscila Gava. **Resistência de Microrganismos Presentes em Ambiente Hospitalar e Sistema de Purificação de Água e Uso da Proteína Verde Fluorescente (GFP) como Potencial Indicador Biológico**. São Paulo: USP, 2006. 137 f. Relatório Técnico – CNPQ. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímica Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MTSD. Fórum Matogrossense de Meio Ambiente e Desenvolvimento, 2006, Cuiabá. **Diagnóstico**. Cuiabá: **Grupos de Trabalho do MTSD**, FORMAD, 2006.

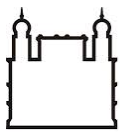
MURADIAN FILHO, J. Água: Reagente Para Análise Clínica. **Controle de Contaminação**. São Paulo, p.18-22, 2004.

NOGAROTO, S. L., PENNA, T., C., V. **Desinfecção e Esterilização**. São Paulo. Ed. Atheneu, 1ª. Edição, 2006.

NUNES, L.C.C; MEDEIROS, M.G.F; SOARES-SOBRINHO, J.L; ALENCAR, J.R.B; ROLIM NETO, P.J. e COSTA, F.O. Análise de perigos na produção de comprimidos. **Controle de Contaminação**, São Paulo, v. 79, p. 24-28, 2005.

PIC/S. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. **Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes**. 2009. PIC/S, set. 2009.

RODRIGUES, Maria. **Metodologia da pesquisa científica**. Rio de Janeiro: Escola de Aperfeiçoamento de Oficiais, 2006. 130 pp.



RIGOLIN, C.R.A . Sistemas de Tratamento de Água P ara Uso Farmacêutico. **Fármacos e Medicamentos**. São Paulo, n. 26, p. 40-56, 2004.

SALAZAR, R. e RIERA, I.L ., **Validação Industrial**. Espanha, 1998, p. 7 - 124.

SANTOS, Kátia Anunciata dos e CRUZ, Eli Alves da. Sistemas de Geração e Distribuição de Água Purificada na Indústria Farmacêutica. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, v. 50, p.34-41, jan./fev. 2008.

SEBRAE. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas. **Manual de Ferramentas da Qualidade**. SEBRAE, 2005.

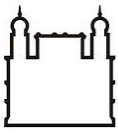
SHARMA, Vineet. Design, Qualification, and Validation of Water Systems. **Journal of Validation Technology**. v. 11., n. 1., p. 32-45, 2004.

SILVA, André Santos da; SEVERO, Alexandre de Almeida Lopes; DUTRA, Renato Celso Calógeras; LIRA, Ricardo Galindo Paes de; CLEMENTINO, Maria Roseane dos Anjos e CARVALHO, André Luis Menezes. Revalidação de um sistema de tratamento de água: ações estratégicas da garantia da qualidade em uma indústria farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmácia**, São Paulo, v. 89, n. 2., p. 168-171, 2008.

TSUKUDA, Sueki. Ações básicas para dificultar a formação de biofilmes nos sistemas de purificação de água parte 1. **Controle de Contaminação**, São Paulo, v. 119, p. 30-34 2009a.

TSUKUDA, Sueki. Ações básicas para dificultar a formação de biofilmes nos sistemas de purificação de água parte 2 – final. **Controle de Contaminação**, São Paulo, v. 120, 2009b.

USP. **UNITED STATES PHARMACOPEIA** 33th edithion, NF 28, S2, Rockville: Twinbrook Parkway, 2010.



VENERANDA, N. Água para Análises Requer Tratamento Especial. **Controle de Contaminação**, São Paulo, p.14-17, 2004.

WHO. World Health Organization. Technical Report Series n°929, 2005. **Annex 3 – Good Manufacturing Practices: water for pharmaceutical use**. WHO, 2005.

WHO. World Health Organization. Technical Report Series n°937, 2006. **Annex 4 – Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: validation**. WHO, 2006.