

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA

JACQUELINE CONDACK BARCELOS

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
Antecedentes, evolução, tendências e perspectivas

BRASÍLIA

2009

JACQUELINE CONDAK BARCELOS

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Antecedentes, evolução, tendências e perspectivas

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária .

Orientador: Prof. Norberto Polla de Campos, Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos.

Brasília

2009

### Catálogo na Fonte

B242b

Barcelos, Jacqueline Condack.

Boas práticas de fabricação de medicamentos: antecedentes, evolução, tendências e perspectivas / Jacqueline Condack Barcelos. -- Brasília, 2009.  
80f.

Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz.

Orientador: Prof. Norberto Polla de Campos.

1. Vigilância Sanitária. 2. Inspeção Sanitária. 3. Controle de Qualidade. 4. Indústria Farmacêutica. I. Jacqueline Condack Barcelos. II. Fundação Oswaldo Cruz.

CDU: 614.35

JACQUELINE CONDACK BARCELOS

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
Antecedentes, evolução, tendências e perspectivas

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção  
do grau de Especialista em Vigilância Sanitária no  
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da  
Diretoria Regional de Brasília

Brasília, ..... de ..... de 20.... .

BANCA EXAMINADORA

---

Norberto Polla de Campos, Mestre  
ANVISA  
Orientador

---

Suzanila Sanches Silva, Mestre  
ANVISA

---

Fernando Jorge Santos de Oliveira, Doutor  
PETROBRAS

*Ao Ricardo e ao Rafael, que durante  
diversas ocasiões foram privados da  
minha companhia para que fosse  
possível a concretização deste  
trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais, que forneceram a base para as minhas conquistas e que por vezes cuidaram do neto para que eu pudesse me dedicar a este trabalho*

*Ao Norberto, meu Orientador, pela sua dedicação, paciência e pelas suas sugestões.*

*À ANVISA e à FIOCRUZ, pela oportunidade.*

*À Suzanila e ao Fernando que aceitaram o desafio de participar da Banca Examinadora.*

*Aos colegas Nélio, Svet, Márcia e Fernanda, que de alguma forma contribuíram.*

## RESUMO

BARCELOS, Jacqueline Condack. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos:** antecedentes, evolução, tendências e perspectivas. 78 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

Esta monografia foi iniciada por uma contextualização do tema, através da revisão dos antecedentes de Boas Práticas de Fabricação. Foram elencados os principais desastres envolvendo o uso de medicamentos ocorridos nas décadas de 40 a 60 do século passado. Tais incidentes desencadearam discussões em nível mundial que concluíram que apenas o controle de qualidade do produto acabado não era suficiente para detectar as falhas ocorridas durante o processo de fabricação dos medicamentos. As discussões culminaram com o surgimento das Boas Práticas de Fabricação. Em seguida, foi enfocada a evolução das diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde e o processo de acompanhamento e incorporação dessas diretrizes pelas normas sanitárias brasileiras. Ao final, foram abordadas as tendências mundiais que visam à garantia da qualidade dos medicamentos e as perspectivas do Brasil frente a essas tendências.

**Palavras-chave:** Qualidade. Indústria Farmacêutica. Boas Práticas de Fabricação. Inspeção Sanitária. Medicamentos.

## ABSTRACT

BARCELOS, Jacqueline Condack. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**: antecedentes, evolução, tendências e perspectivas. 78 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

This monograph was initiated by a contextualization of the subject, through the review of the Good Manufacturing Practices history. The main disasters regarding the use of drug products during the 40's - 60's decades of last century were listed. These incidents conducted to worldwide discussions that concluded that the quality control of finished products itself wasn't enough to detect failures through the manufacturing process of drug products. The discussions led to the rising of Good Manufacturing Practices. Afterwards, this work focused on the evolution of Good Manufacturing Practices Guidelines established by World Health Organization and follow up process and incorporation of these guidelines by the Brazilian legislation. Finally, the world tendencies related to quality assurance of drug products and the Brazilian perspectives regarding these tendencies were addressed.

**Key – words:** Quality. Pharmaceutical Industry. Good Manufacturing Practices. Sanitary Inspection. Drug Products.



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARPCCC – Análise de Riscos e Pontos Críticos de Controle

BPF – Boas Práticas de Fabricação

CAPA - Corrective Action and Preventive Action

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

ISO - International Organization for Standardization

ICH - International Conference on Harmonisation

NASA - National Aeronautics and Space Administration

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIC/S - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

SPGV – Solução Parenteral de Grande Volume

WHO – World Health Organization

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	OBJETIVOS.....	12
2.1.	Objetivo geral.....	11
2.2.	Objetivos específicos .....	12
3.	MARCO TEÓRICO DE REFERÊNCIA .....	13
4.	METODOLOGIA .....	14
5.	ANTECEDENTES.....	16
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	23
6.1.	Evolução .....	23
6.1.1.	Década de 60.....	23
6.1.2.	Década de 70.....	28
6.1.3.	Década de 80.....	32
6.1.4.	Década de 90.....	34
6.1.5.	Século XXI – Anos 2000 .....	42
6.2.	Tendências .....	56
6.3.	Perspectivas .....	63
7.	CONCLUSÃO .....	70
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
9.	GLOSSÁRIO.....	77

## APRESENTAÇÃO

O trabalho de conclusão de curso, na modalidade de monografia, está constituído em 7 tópicos agrupados de forma seqüencial.

Os Tópicos 1 e 2 preparam a discussão descrevendo a relevância do tema e estabelecem os objetivos a serem alcançados.

Os Tópicos 3 e 4 descrevem os recursos utilizados para a obtenção de informações, bem como a metodologia utilizada.

O Tópico 5 apresenta uma contextualização do tema através dos antecedentes, partindo da história das Boas Práticas de Fabricação, fornecendo a descrição das bases conceituais desta ferramenta da Garantia da Qualidade. As premissas teóricas que permitem a disponibilização de tecnologias em saúde que agregam segurança e boa qualidade são parte integrante deste capítulo por estarem conectadas ao processo de produção de medicamentos.

Por sua vez, o Tópico 6 explora os resultados obtidos no levantamento bibliográfico que servem como premissa e garantia de que as pesquisas realizadas são confiáveis. As Boas Práticas de Fabricação no segmento farmacêutico permitem à autoridade sanitária contextualizar o processo produtivo, notadamente no conjunto de operações envolvidas, proporcionando indicações claras de quais variáveis mais influenciam o produto final.

Finalmente, o Tópico 7 traz as conclusões e perspectivas para futuros trabalhos.

## **BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO: ANTECEDENTES, EVOLUÇÃO, TENDÊNCIAS E PERSPECTIVAS**

### **1. INTRODUÇÃO**

A preocupação com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos é constante desde os primórdios do processo de industrialização, quando a preparação de medicamentos passou de artesanal, a partir de uma prescrição, para industrial, em que os medicamentos passaram a ser fabricados em maior quantidade, de forma a atender um maior número de pacientes. O preparo dos medicamentos deixou de ser individualizado e passou a ocorrer em larga escala. Com isso surgiram as preocupações em relação à estabilidade, atendimento a especificações e segurança.

A busca pela qualidade, segurança e eficácia é um processo em que não há fim. A fabricação de medicamentos torna-se cada vez mais complexa e há a necessidade de atualização dos regulamentos técnicos visando o acompanhamento do desenvolvimento das novas tecnologias.

O recurso da inspeção sanitária pode ser entendido como avaliação da conformidade aos requisitos normatizados, pela observação e julgamento, acompanhado por medições e ensaios apropriados. No contexto da fabricação de medicamentos, o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, comumente denominadas BPF, agrega confiabilidade aos medicamentos disponibilizados como recurso terapêutico na prática clínica. Assim, justificam-se iniciativas de estudo para avaliar a situação atual, tendências e perspectivas de que trata o tema em questão.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

A proposta deste trabalho é avaliar a evolução das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF), no contexto sanitário que ocorreu com base nas diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

### **2.2. Objetivos específicos**

- Analisar o processo de evolução das chamadas Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, considerando a publicação das diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde, bem como a evolução das normas brasileiras sobre o assunto em relação às diretrizes da OMS.
- Avaliar as tendências referentes às Boas Práticas de Fabricação, visando à garantia da qualidade dos medicamentos, em consonância com as perspectivas da indústria farmacêutica no Brasil, frente às tendências mundiais.

### **3. MARCO TEÓRICO DE REFERÊNCIA**

As Boas Práticas de Fabricação 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.

O cumprimento das BPF está dirigido primeiramente à minimização dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produto (BRASIL, 2003).

Antes do surgimento das Boas Práticas de Fabricação, vários foram os casos de eventos relacionados à fabricação de medicamentos que culminaram com sérias reações adversas ou mesmo a morte de milhares de usuários de medicamentos.

As discussões referentes às Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos tiveram início na década de 60, com o objetivo de reduzir ou eliminar práticas que pudessem contribuir para o envolvimento de danos causados pelo uso de medicamentos e garantir a sua qualidade. A Organização Mundial de Saúde publicou seu primeiro documento sobre o assunto no ano de 1969 e a partir de 1971 recomendou a sua adoção a todos os seus países signatários.

Este trabalho tem como foco a abordagem da evolução das diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde e em que momento e como tais diretrizes foram adotadas pelo Brasil, país signatário da OMS.

Também são abordadas as tendências atuais que visam à garantia da qualidade dos medicamentos e as perspectivas do Brasil frente às tendências internacionais.

#### **4. METODOLOGIA**

Para o estudo do tema evolução das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, foi realizada pesquisa bibliográfica desenvolvida a partir das publicações da Organização Mundial de Saúde. O período de avaliação dos documentos publicados pela OMS ocorreu desde o primeiro documento disponibilizado em 1969 até os dias atuais. Da mesma forma, para a legislação brasileira, o seu início foi a partir da publicação da Lei nº 6360, em 1976.

A OMS foi escolhida considerando que o Brasil é um país signatário desta organização e a legislação brasileira referente às BPF é elaborada a partir das diretrizes por ela estabelecidas.

As diretrizes da OMS são identificadas e localizadas por meio da publicação de Séries numeradas de Relatórios Técnicos do Comitê de Expertos em Especificações para Preparações Farmacêuticas, contendo ainda a identificação do número do Relatório.

Para o referencial dos antecedentes às Boas Práticas, foi realizada uma busca na internet de artigos científicos utilizando o sítio eletrônico da Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME). Também foram consultados livros e o sítio eletrônico da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Agência Regulatória Americana (FDA), que foi a primeira instituição governamental a publicar normas sobre o assunto.

A Conferência Internacional em Harmonização, comumente denominada ICH, congrega autoridades regulatórias e associações de indústrias farmacêuticas da Comunidade Européia, Japão e Estados Unidos. Periodicamente, tem publicado as mais recentes diretrizes sobre o assunto, além de ser promotora do processo de harmonização de regulamentos técnicos nesses países. Portanto, foram consultados os seus documentos relacionados às Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos para a discussão acerca das tendências. Além disso, verificou-se a opinião dos dirigentes da OMS sobre as publicações da ICH, uma vez que a primeira participa das discussões da segunda na qualidade de observadora. Foram considerados também os relatos de alguns autores que discutem as tendências em termos de Boas Práticas.

Para a discussão de perspectivas foi realizada uma busca utilizando a Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME), de artigos que tratam do tema Complexo Industrial da Saúde. Outras fontes de pesquisa foram baseadas em publicações de diferentes ministérios, tais como, Ministério da Saúde (MS), Desenvolvimento, Indústria e Comércio (MDIC) e Banco Nacional de Desenvolvimento (BNDES). O escopo das consultas recorreu sobre as políticas e programas que visam o desenvolvimento da cadeia produtiva farmacêutica no país e autores que discutem o tema competitividade na área de produção de medicamentos.



## **5. ANTECEDENTES**

Até meados do século XIX, a produção de medicamentos era essencialmente artesanal e consistia na manipulação de drogas de origem botânica por profissionais médicos ou farmacêuticos nas denominadas boticas, estabelecimentos de técnicas artesanais. Esse tipo de atividade permaneceu importante até as três primeiras décadas do século XX (BERMUDEZ, 1995).

A maioria dos laboratórios mais antigos de produção farmacêutica tem sua origem na metade do século XIX e, muitos deles nasceram como resultado do êxito alcançado com formulações do tipo magistral e oficial. Esta atividade levou os proprietários a ampliar as instalações de farmácias, com o propósito de produzir os medicamentos antecipando-se à prescrição médica. Começa aí a surgir um novo tipo de atividade, a indústria, onde a preparação do medicamento não era originada necessariamente pela receita, mas sim produzido já em incipiente escala semi-industrial (D'LEON & HERNÁNDEZ, 1994).

A garantia da qualidade ao nível das farmácias baseava-se na qualidade das matérias-primas (bom nome do fornecedor), na exatidão das pesagens e na habilidade e experiência do farmacêutico que preparava as formulações de maneira artesanal (D'LEON & HERNÁNDEZ, 1994).

A mudança na escala produtiva levou ao desenvolvimento de novas e complexas operações de fabricação nunca antes empregadas ao nível laboratorial de uma farmácia, assim como, à necessidade de que os medicamentos fabricados pudessem durar por mais tempo que o necessário para o tratamento, pois os mesmos não eram mais preparados para um único paciente, mas ficavam na prateleira à espera de um potencial usuário (D'LEON & HERNÁNDEZ, 1994).

No início do processo industrial, os laboratórios de fabricação não dispunham de instrumental adequado para a identificação e quantificação de todos os componentes da formulação, nem de especificações completas sobre as suas características de qualidade (D'LEON & HERNÁNDEZ, 1994).

Um fator que teve impacto no aumento da capacidade tecnológica é a participação dos EUA nos avanços da indústria farmacêutica mundial. O governo

americano, a partir da década de 30, estava empenhado no esforço da guerra, precisando contar com produtos, principalmente agentes anti-infecciosos, para ampla utilização de suas tropas. Deste modo, as autoridades governamentais teriam financiado projetos de desenvolvimento que, ligados ao vasto mercado representado pelos exércitos para as indústrias, asseguraram uma produção dirigida de alto retorno financeiro. Além disso, a destruição parcial do parque industrial europeu em consequência da guerra anulou qualquer possibilidade de concorrência com as empresas americanas. Tais circunstâncias históricas propiciaram capacitação tecnológica, com rápida mudança da fase artesanal para a industrial, associada a atividades de pesquisa e desenvolvimento (BERMUDEZ, 1995).

A primeira regulação federal de alimentos e drogas nos Estados Unidos data de 1906. Apesar de ser considerada uma lei forte para a época, o Ato Federal de Drogas e Medicamentos apresentava muitas deficiências. Indicações terapêuticas para medicamentos não eram reguladas [FDA, 19--].

Tentativas de alterações na lei não tiveram sucesso até que em 1937, um desastre levantou a necessidade de uma lei federal mais forte nos Estados Unidos. A sulfanilamida, uma droga comumente utilizada na ocasião para tratar infecções por estreptococos, produzida na forma de comprimidos ou em pó, foi formulada na forma de elixir e comercializada para uso em crianças. Mas a formulação foi preparada com dietilenoglicol, uma substância com boa aparência e sabor, mas comumente conhecida como anti-congelante, um veneno que levou à morte 107 pessoas, a maioria delas, crianças (PATEL & CHOTAI, 2008). O evento levou à publicação do Ato de 1938 do *Federal Food, Drugs and Cosmetic*, que passou a exigir estudos farmacológicos para provar que uma droga era segura antes de sua comercialização [FDA, 19--].

Em 1941, cerca de 300 pessoas foram mortas ou sofreram danos por uma empresa produtora de comprimidos de sulfatiazol, uma sulfa contaminada com fenobarbital. O sulfatiazol possuía uma relativa baixa toxicidade, o que permitia o uso de altas doses. Porém, considerando que os comprimidos contaminados continham cerca de 350mg de fenobarbital cada, comparado com uma média da dose hipnótica de fenobarbital para adultos entre 100-150mg e que eram prescritos tipicamente vários comprimidos de sulfatiazol, nas primeiras horas de terapia, um

paciente poderia receber rapidamente uma alta carga de barbiturato (SWANN, 1999).

Inspeções realizadas e análises dos comprimidos contaminados sugeriram que a contaminação ou mistura provavelmente ocorreu na etapa de compressão. Os comprimidos contaminados continham somente fenobarbital, o que não ocorreria caso o barbiturato tivesse sido adicionado à mistura de sulfatiazol antes da compressão. Além disso, as compressoras utilizadas para sulfatiazol e fenobarbital estavam numa mesma sala e podiam ser intercambiadas. Foram detectados também casos de lotes contendo uma contaminação secundária oriundas de comprimidos quebrados e sujeira nos equipamentos, onde lotes de sulfatiazol continham desde traços de fenobarbital até comprimidos que somente continham fenobarbital (SWANN, 1999).

Estava claro que ocorreram problemas com as operações de fabricação e controle de qualidade, mas o tratamento inadequado para recolher o medicamento contaminado aumentou o problema em muitas vezes. Na ocasião, a lei não requeria que as empresas informassem ao FDA sobre reações adversas de seus produtos (SWANN, 1999). O incidente levou o FDA a revisar drasticamente os requisitos para fabricação e controle de qualidade de medicamentos, levando ao que seria posteriormente denominado Boas Práticas de Fabricação (PATEL & CHOTAI, 2008).

A partir da década de 50, iniciou-se o processo da analítica instrumental, com disposição de métodos mais precisos, exatos, sensíveis, específicos e reprodutíveis para o controle da qualidade de um produto. Isso permitiu aos laboratórios de produção criar todo um sistema que lhes facilitou detectar os erros que poderiam ser cometidos (D'LEON & HERNÁNDEZ, 1994).

A talidomida foi uma droga comumente utilizada na Europa para tratamento de distúrbios do sono e enjoos pela manhã em mulheres grávidas. Quando as agências regulatórias deram permissão para comercialização para tais indicações, eles desconheciam os seus sérios efeitos adversos. Em 1960, 83 crianças nasceram com deformidades [FDA, 19--]. Crianças cujas mães utilizaram talidomida no primeiro trimestre da gravidez nasceram com severas deformidades nos braços e pernas. Um número estimado de 10.000 casos de deformidades infantis na Europa

foi relacionado ao uso da talidomida. Tais casos levaram a uma legislação mais restritiva. As empresas deveriam assegurar não só a segurança das drogas, mas também sua eficácia para o uso pretendido (PATEL & CHOTAI, 2008).

A OMS constitui a base dos processos de harmonização da legislação e regulamentos para a medicina, a farmácia e a saúde pública. Desde sua criação em 1948, inúmeras atividades foram e estão sendo desenvolvidas no sentido de alcançar o máximo grau possível de saúde para todos os povos. Estas atividades são desenvolvidas por comitês assessores que contam com especialistas sanitários de inúmeras categorias profissionais de todos os continentes, cobrindo predominantemente, assuntos científicos e técnicos.

No âmbito das atividades farmacêuticas, o Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas é aquele que contribui de forma destacada no processo de harmonização regulatória. Os documentos elaborados por este Comitê são editados e publicados sob a forma de Informes Técnicos (Technical Report Series ou Série de Relatórios Técnicos).

No início da década de 60, os técnicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) discutiam o tema controle de qualidade das preparações farmacêuticas como uma medida para se evitar a possibilidade de ocorrência de novos acidentes. Foi realizada reunião técnica em Varsóvia, convocada para discutir as condições existentes nos diversos países da Europa de princípios de controle da qualidade e especificações para preparações farmacêuticas, no sentido de buscar uma harmonização de normas (WHO, 1962).

Durante algumas décadas o problema das especificações era facilmente resolvido pela maioria dos países, pois as farmacopéias e outros manuais análogos continham normas oficiais para a maior parte das preparações comercializadas. Métodos analíticos clássicos que requeriam equipamentos simples eram oficialmente aceitos, conseqüentemente, na maioria dos países, os farmacêuticos conseguiam analisar quase todas as preparações farmacêuticas no mercado e também conseguiam preparar outras descritas nas farmacopéias. O número de especialidades era muito pequeno e as mesmas raramente eram exportadas.

Com a introdução de um grande número de novas substâncias disponibilizadas em associação na mesma unidade farmacêutica, o controle de qualidade passou a ser mais difícil de ser realizado e exigiu em muitos casos o emprego de métodos e equipamentos novos. Conseqüentemente, as especificações e monografias das farmacopéias passaram a não ser suficientes para o controle de qualidade completo das preparações farmacêuticas comercializadas no mercado de um determinado país.

A busca da conciliação de normas relativas a controle da qualidade culminou com a elaboração da Série de Relatórios Técnicos nº 249 da OMS (1962). Isto ocorreu em um cenário em que mais de uma centena de novas substâncias farmacêuticas eram colocadas no mercado a cada ano. Neste sentido, pretendeu-se agregar elementos de qualidade aos medicamentos visando minimizar eventuais riscos provenientes do seu processo de fabricação. Eram aplicados recursos financeiros e esforços consideráveis em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Havia uma competição acirrada entre as diferentes empresas farmacêuticas, sendo que a maioria das substâncias empregadas na fabricação de medicamentos era desenvolvida em um pequeno número de países.

Foi apontada a necessidade do desenvolvimento de especificações para que as autoridades nacionais responsáveis pela inspeção da qualidade das preparações farmacêuticas dispusessem de especificações para a execução dos ensaios analíticos. Os participantes da reunião de técnicos da OMS acordaram que os fabricantes das preparações farmacêuticas deveriam assumir a responsabilidade pela qualidade de suas preparações, pois era praticamente impossível que um laboratório oficial de inspeção examinasse e analisasse completamente cada lote de todas as preparações existentes no mercado.

O foco da responsabilidade pela disponibilização de medicamentos de boa qualidade deveria ser compartilhada entre a autoridade sanitária e o fabricante. Estes atores encontravam-se em posições divergentes. A autoridade sanitária detinha a atribuição de analisar os medicamentos visando autorizar a sua comercialização, porém sem o conhecimento profundo do seu processo de obtenção. Por outro lado, o produtor encontrava-se em uma posição de prevenir erros, por meio de adequados procedimentos de fabricação e também tinha a

oportunidade de detectar quaisquer erros pela análise do produto em seu próprio laboratório de controle de qualidade. Tal situação propiciava um cenário de assimetria de informações.

Os desastres ocorridos com a sulfanilamida e o sulfatiazol nas décadas de 30 e 40 foram contundentes em demonstrar que apenas testes no produto acabado não foram suficientes para detectar as falhas ocorridas durante o processo de fabricação dos medicamentos.

De acordo com o pensamento daquela época, a qualidade das preparações farmacêuticas dependia de alguns fatores, dentre os quais se pode citar: a pureza dos materiais usados na formulação, o cuidado com os quais os ingredientes eram medidos e a precisão com os quais eram misturados.

Os procedimentos necessários para a produção de medicamentos de boa qualidade poderiam ser controlados pelo fabricante. O escopo de atribuições envolvia a verificação da identidade e pureza dos insumos farmacêuticos, bem como avaliação constante em cada etapa da fabricação, de forma a que o produto final estivesse adequado para o seu uso.

De acordo com os representantes da OMS, naquela ocasião, o fator mais importante para uma produção consistente de preparações farmacêuticas seria um bom sistema de controle pelo fabricante. Este deveria envolver o uso de procedimentos organizados e sistemáticos contendo regras a serem adotadas durante a fabricação. Por outro lado, necessitava-se da participação de supervisores de controle de qualidade que detivessem experiência e treinamento nos processos produtivos. Outros controles eram necessários, dentre os quais se pode citar o controle analítico em vários estágios da produção e a retirada de amostras para análise de produtos prontos para distribuição.

A definição de competências era de fundamental importância. O diretor do controle de qualidade deveria ser o responsável por todas as formas de controle de matérias-primas, produtos em processo e produtos acabados. Ele deveria ser independente da produção, para tomar decisões imparciais.

As instalações no contexto produtivo apresentavam relevância para a produção satisfatória, no que tange à minimização de riscos de contaminação cruzada. Fatores como a limpeza e organização das instalações deveriam ser considerados na elaboração do fluxo de materiais e processos. Aliado às questões mencionadas, o sucesso das ações pretendidas dependia da conscientização e treinamento dos trabalhadores na execução das suas atividades.

Observava-se que alguns fabricantes passaram a dar mais importância à inspeção das operações e dos processos de fabricação, pois se passou a acreditar que poderiam ter igual ou ainda valor superior aos controles analíticos do produto terminado em assegurar a produção constante de preparações farmacêuticas de boa qualidade. Outras necessidades surgiram em relação a medicamentos novos para a comprovação de sua segurança por meio de provas farmacológicas que evidenciassem aspectos relacionados à sua toxicidade. O momento coincidiu com os casos de crianças nascidas com deformidades pelo uso de talidomida pelas mães durante a gravidez.

No que diz respeito à qualidade dos medicamentos, o relatório da OMS que data de 1962 teve o foco nas questões relacionadas ao controle de qualidade do produto acabado. Entretanto, ao final são apontadas as preocupações elencadas acima, sob a forma de observações, que poderiam ser consideradas como uma semente para o início do processo de discussão do que posteriormente seriam denominadas Boas Práticas de Fabricação. Isto colabora com o descrito por Patel & Chotai (2008), onde o pensamento anterior ao surgimento das Boas Práticas de Fabricação era de que a qualidade do medicamento era assegurada pelos testes farmacopéicos do produto acabado. O início das Boas Práticas de Fabricação advém da consciência de que somente a realização de testes no produto acabado era insuficiente para assegurar a qualidade das unidades individuais do medicamento dispensado ao paciente.

## **6. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1. Evolução**

Neste capítulo será abordada a evolução das diretrizes da OMS quanto às Boas Práticas de Fabricação e como este processo vem sendo acompanhado pelo Brasil, país signatário da OMS, por meio da publicação dos seus regulamentos técnicos.

#### **6.1.1. Década de 60**

Após sete anos da publicação do relatório de 1962, a OMS publicou em 1969 o seu 22º Relatório, da Série de Relatórios Técnicos nº 418, contendo como Anexo I, os princípios de controle de qualidade de produtos farmacêuticos e pela primeira vez a OMS publicou diretrizes sobre Boas Práticas na Fabricação e Controle de Qualidade de Medicamentos, conforme o Anexo II do Relatório.

O Anexo I estabelecia que a qualidade deveria ser construída no produto desde o início da sua fabricação. Desta forma, o controle da produção poderia ser visualizado como o principal método para manter o nível de qualidade desejado nos produtos intermediários e acabado. Observa-se aí a mudança no pensamento de que a análise do produto acabado seria suficiente para garantir a qualidade de um produto.

Materiais de partida e produtos intermediários somente deveriam ser utilizados na fabricação após sua qualidade ter sido considerada aceitável por meio de testes. Os principais aspectos do controle da produção seriam o controle ambiental, incluindo instalações, equipamentos e pessoal; o controle da produção abrangendo os fatores inerentes ao processo que pudessem afetar adversamente o produto e outros fatores como contaminação de matérias-primas, produtos intermediários e produtos acabados; além do controle dos produtos acabados, para assegurar que eles cumpriam com as especificações.

De acordo com o seu Anexo II, a aderência às Boas Práticas de Fabricação complementada pelos vários testes de controle de qualidade realizados do início ao fim do processo de fabricação contribuiria substancialmente para a obtenção de



lotes de medicamentos que atendessem aos requisitos de qualidade e que fossem uniformes.

Com respeito às instalações, o texto apontava para a necessidade de serem adequadas ao seu uso, serem bem iluminadas e ventiladas, de fácil limpeza e se necessário, supridas por ar condicionado de forma a manter a temperatura e umidade em condições de não afetar os medicamentos durante sua fabricação e estocagem, bem como apresentarem condições de reduzirem o risco de confusão e de contaminação cruzada.

O texto estabeleceu a necessidade de áreas especiais para a fabricação de produtos estéreis, considerando a complexidade destes medicamentos.

Vale ressaltar que desde a década de 30, as farmacopéias britânica e americana já definiam a esterilidade como requisito de qualidade para os produtos de uso parenteral. Entre as décadas de 50 e 60, tal exigência foi estendida para produtos de uso oftálmico, após o aparecimento de inúmeras evidências que correlacionavam o uso de tais produtos à ocorrência de infecções oculares [CHACRA, 200-]. Para que fosse possível a obtenção de produtos que atendessem a uma condição de esterilidade, uma série de fatores durante a fabricação de medicamentos deveria ser observada, tais como instalações cuja qualidade do ar fosse controlada (salas limpas), utilização de água que atendesse às especificações para utilização em produtos estéreis, monitoramento das condições ambientais, procedimentos operacionais que diminuíssem ou evitassem a probabilidade de contaminação do produto, entre outros.

A tecnologia de salas limpas foi desenvolvida pela NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) na década de 60, visando inicialmente sua utilização em programas espaciais. A classificação das áreas limpas foi publicada primeiramente pela *Federal Standard 209*, apresentando limites para cada classe de limpeza. Para a obtenção de salas limpas, o emprego de filtros de ar de alta eficiência (HEPA – *High Efficiency Particulate Air*), além da elaboração de projeto consistente de construção de área física e implantação de procedimentos operacionais adequados são fundamentais na obtenção das salas limpas [CHACRA, 200-].

Provavelmente porque se tratava de um primeiro documento, que trazia requisitos de boas práticas de fabricação, as recomendações se restringiam à necessidade destes produtos serem preparados em áreas livres de sujeira, preferencialmente insufladas com ar filtrado a uma pressão mais alta que as áreas adjacentes e serem adentradas através de antecâmaras. Foi demonstrada preocupação com a possibilidade de mistura entre materiais esterilizados e não esterilizados. Foi definida ainda, a necessidade de contagem microbiana do ar nas áreas durante as operações de fabricação.

As operações de fabricação deveriam seguir princípios de limpeza, correta identificação dos equipamentos e recipientes, eram necessárias áreas separadas e equipamentos dedicados, de forma a evitar contaminação ou confusão para a fabricação de produtos estéreis.

O texto tratou sobre o uso de técnicas de fluxo laminar e a necessidade de se assegurar o uso de roupas limpas pelo pessoal, uniformes esterilizados, toucas, máscaras, luvas e cobre-calçados, no caso de operações estéreis, além da lavagem e desinfecção das mãos antes de entrar em áreas estéreis.

Quanto aos equipamentos, foi estabelecida a necessidade de serem adequados ao seu uso, facilmente limpos, minimizarem o risco de confusão ou a omissão de etapas de um processo, tais como filtração ou esterilização. Equipamentos e utensílios deveriam ser limpos e se necessário, esterilizados e mantidos de acordo com instruções escritas.

No caso de equipamentos utilizados para o envase asséptico de produtos estéreis, o texto apontou para a necessidade de verificação periódica, por meio de operações de envase utilizando meios de cultura. Os registros dos testes deveriam ser mantidos. Ao utilizar esta metodologia, a contaminação dos equipamentos poderia ser evidenciada pelo crescimento microbiano nos meios de cultura.

Foi definida a necessidade de registro dos procedimentos de limpeza e cuidados especiais, quando do desmonte e limpeza dos equipamentos, de forma a evitar a possibilidade de carreamento de resíduos de drogas para outros produtos, evidenciando uma preocupação com os riscos de contaminação cruzada.

Naquela ocasião já havia relatos de casos de problemas com medicamentos, decorrentes da limpeza inadequada de equipamentos. Como exemplo pode ser citado o caso de contaminação de produtos vitamínicos de uso pediátrico por produtos estrogênicos, levando ao aparecimento de mamas e outras mudanças relacionadas aos estrogênios em crianças tratadas pelo produto vitamínico para melhorar o seu desenvolvimento. O caso foi detectado em um hospital pediátrico dos Estados Unidos, no ano de 1958 e a investigação demonstrou que as cápsulas dos polivitamínicos estavam contaminadas por estrogênio [BRANDÃO, 200-].

O texto abordava ainda questões relacionadas à sanitização e materiais de partida, o uso de inventários, identificação dos recipientes, apropriadas condições de estocagem e amostragem, dados das análises e liberação dos materiais de partida pelo controle da qualidade.

Foi definido que, sempre que possível, todos os materiais deveriam ser mantidos em quarentena até análise e liberação pelo controle da qualidade. Observa-se que o texto não impunha de forma contundente a necessidade da quarentena, provavelmente porque naquela ocasião ainda não estivesse sedimentado o entendimento sobre a capacidade dos materiais de partida em influenciar a qualidade do produto terminado ou ainda, do fato de que a utilização dos materiais de partida sem uma prévia liberação poderia levar a prejuízos decorrentes do descarte de um lote de produto terminado rejeitado, por exemplo, por problemas decorrentes da qualidade das matérias-primas.

No caso de fármacos altamente potentes como os antibióticos, foi determinada a necessidade de áreas confinadas e dotadas de adequados sistemas de exaustão de forma a evitar a disseminação de uma droga e contaminação de outra, podendo ocasionar problemas como o anteriormente mencionado onde houve a contaminação dos polivitamínicos com estrogênios. Outro exemplo seria a possibilidade de desencadeamento de processos de resistência bacteriana no caso de contaminação de produtos com resíduos de antibióticos. Precauções adequadas deveriam ser tomadas para prevenir a recirculação de ar contaminado. Mais uma vez, demonstrou-se a preocupação com os riscos de contaminação cruzada.

Em relação ao pessoal, foi estabelecida a necessidade de exames médicos periódicos, a comunicação aos superiores em caso de doenças ou lesões expostas. O documento trazia ainda, recomendações sobre a necessidade de qualificação e experiência prática dos supervisores da produção e controle da qualidade, bem como treinamento técnico dos operadores destas áreas.

Foi definida a necessidade de procedimentos e instruções escritas de fabricação para cada produto fabricado, a manutenção dos registros de fabricação de lote, bem como a emissão de relatório analítico, datado e assinado pelo responsável pelo controle da qualidade, demonstrando que o lote cumpria com as especificações para permitir que fosse liberado. Neste contexto, é demonstrada a preocupação com a rastreabilidade das informações.

O texto apontava para os cuidados com a estocagem e acesso aos materiais de embalagem e materiais impressos, reconciliação do número de rótulos fornecidos e utilizados, não utilizados e destruídos, além da identificação correta e clara dos produtos terminados por meio dos rótulos.

Ressalta-se o capítulo sobre o sistema de controle de qualidade. A necessidade de cada estabelecimento fabricante possuir um departamento de controle de qualidade que fosse autônomo. O controle deveria analisar todos os materiais de partida, monitorar os aspectos da qualidade das operações de fabricação e controle de qualidade e estabilidade dos produtos acabados.

Foi estabelecida a necessidade de disponibilidade de um laboratório de controle de qualidade devidamente equipado para a realização dos testes necessários, com responsabilidade de controlar e liberar os materiais de partida, intermediários, materiais impressos, produtos acabados, estabelecer prazos de validade (se necessário com base em dados de estabilidade), estabelecer procedimentos de controle e especificações. O documento apontava também para a necessidade de manutenção de amostras de retenção.

Por fim foram abordados temas como auto-inspeção, manutenção de registros de distribuição dos lotes, investigação de reclamações e adoção de

medidas relativas à qualidade dos medicamentos, o que poderia ser considerado o embrião do que posteriormente seria denominado Garantia da Qualidade.

Verifica-se que as primeiras diretrizes de Boas Práticas de Fabricação estabelecidas pela OMS trouxeram aspectos considerados importantes tais como o controle dos processos de fabricação, treinamento de pessoal, medidas para evitar contaminação cruzada, adoção de procedimentos escritos e registros, demonstrando preocupação com a rastreabilidade das informações, a independência do controle de qualidade em relação à produção. No esboço do cumprimento das diretrizes estaria a busca para se assegurar a qualidade dos medicamentos.

### **6.1.2. Década de 70**

Em 1975, as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação publicadas em 1969 foram revisadas pela OMS, que publicou Resolução adotada pela 28ª Assembléia Mundial de Saúde (WHA 28.65).

Algumas mudanças foram propostas em relação ao texto original, o que pode ser considerado como um momento de consolidação das diretrizes inicialmente propostas em 1969.

No capítulo referente às instalações, foi estabelecida a necessidade de que os prédios deveriam ser projetados e construídos de forma a evitar a entrada de animais e insetos. No caso das áreas de estocagem foi estabelecida a necessidade de áreas segregadas para a estocagem de substâncias que apresentassem risco de incêndio e explosão, bem como de área para materiais e produtos rejeitados e recolhidos, demonstrando preocupação com a possibilidade de mistura de produtos rejeitados e/ou recolhidos com produtos que seriam disponibilizados para a venda.

No caso das instalações para fabricação de produtos estéreis, sem esterilização final, foi estabelecida a necessidade de ventilação com ar fornecido através de filtros de retenção de bactérias, demonstrando uma maior preocupação com a possibilidade de contaminação. Tais filtros deveriam ser verificados periodicamente.

No que se refere aos equipamentos, o texto descreve a possibilidade de uso de indicadores microbiológicos para demonstrar a adequabilidade dos processos de esterilização, como forma de garantir a eles uma maior segurança. Além disso, o texto revisado estabeleceu que os equipamentos de pesagem e medidas usados na produção e controle deveriam ser calibrados e verificados a intervalos regulares, com manutenção dos registros. Mais uma vez, foi exposta a preocupação com a adequabilidade e segurança das atividades desenvolvidas.

Quanto aos materiais de partida, foi imposta a necessidade da quarentena antes da liberação pelo controle da qualidade, de forma a evitar que materiais em desacordo com as especificações pudessem vir a ser utilizados na fabricação dos medicamentos.

No item referente à documentação de produção foi apontada a necessidade de tais documentos não serem escritos a mão, não conterem emendas ou rasuras, evitando erros que pudessem afetar a qualidade dos produtos.

Caso ocorressem lotes rejeitados, foi definida a necessidade de registro de sua disposição ou utilização.

Deveria haver cuidadosa investigação no caso de discrepâncias na reconciliação dos materiais de embalagem e rotulagem, procedimento este que buscava minimizar o risco de misturas.

No capítulo referente ao sistema de controle de qualidade, o departamento de controle tinha como funções a liberação ou rejeição das matérias-primas, produtos intermediários, materiais de embalagem e produtos acabados. Nesse capítulo foi abordada ainda a necessidade dos registros de controle incluírem observações e cálculos relacionados ao cumprimento das especificações, demonstrando preocupação com a rastreabilidade das informações, o que assegura a confiabilidade dos resultados.

No Brasil, no ano de 1976, foi publicada a Lei nº 6360 e em 1977, o seu Decreto regulamentador nº 79094/77, que dispõem sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos.

A Lei e o Decreto não fizeram nenhuma alusão ao que a OMS já denominava desde 1969, Boas Práticas de Fabricação, apesar da solicitação da OMS aos Estados Membros, desde o ano de 1971, sobre a obrigatoriedade da implementação das BPF na indústria farmacêutica mundial. Tal ponto também foi observado por Lucchese (2001), que ressaltou o fato da legislação da década de 70 ter sido publicada em um contexto do regime militar ditatorial, em que o modelo desenvolvimentista priorizava a produção e o mercado interno.

De acordo com Lucchese (2001), a legislação publicada na década de 70 tinha o objetivo de preservar a saúde pública e expressou principalmente a preocupação em modernizar a legislação nacional para a produção industrial e comercialização de produtos.

A Lei 6360/76 tratou da necessidade de Autorização de Funcionamento pelo Ministério da Saúde e do licenciamento pelas autoridades sanitárias locais, bem como a necessidade de cada empresa produtora de medicamentos contar com um responsável técnico.

O Decreto 79094/77 estabeleceu critérios gerais para a emissão da Autorização de Funcionamento e para o Licenciamento. No caso da Autorização de Funcionamento, verifica-se que foram estabelecidos critérios de caráter mais burocrático e menos técnico. Por outro lado, o Decreto estabeleceu exigências de cunho mais técnico para o Licenciamento.

A Lei e o Decreto ainda encontram-se em vigor e dentre as suas exigências, estão a de existência de instalações, equipamentos e aparelhagem técnica indispensáveis e em condições necessárias à finalidade a que se propõe; condições de higiene, pertinentes a pessoal e material, indispensáveis e próprias a garantir a pureza e eficácia do produto acabado para a sua entrega ao consumo; meios para a inspeção e o controle de qualidade dos produtos que a empresa industrialize e a existência de recursos humanos capacitados ao desempenho das atividades de produção.

Comparando os requisitos da legislação brasileira em relação às diretrizes da OMS estabelecidas nos anos de 1969 e 1975, portanto anteriores à publicação

da Lei 6360/76 e do Decreto 79094/77, observa-se que o Brasil trouxe exigências menos restritivas às estabelecidas pela OMS e com um baixo nível de detalhamento. Sabe-se que as leis e decretos são instrumentos normativos de caráter geral, porém naquela ocasião não houve publicação por parte do Poder Executivo, mais especificamente do Ministério da Saúde, de uma regulamentação sobre o tema, que trouxesse o devido detalhamento técnico visando o cumprimento das exigências estabelecidas pela Lei e o Decreto.

O Decreto também determinou que os estabelecimentos que fabricassem ou manipulassem produtos injetáveis ou outros que exijam preparo asséptico, devem obrigatoriamente ser dotados de câmara ou sala especialmente destinada a essa finalidade. Observa-se que o Decreto estabeleceu somente a necessidade de uma sala para a fabricação dos produtos injetáveis ou outros que tivessem a exigência de preparo asséptico, enquanto a OMS no seu relatório de 1969, já trazia requisitos referentes às instalações, equipamentos, necessidade de ar filtrado, uso de uniformes com requisitos especiais, monitoramento ambiental, procedimentos para evitar misturas ou contaminação, entre outros.

De acordo com o Decreto, os estabelecimentos produtores de hormônios artificiais, além da obrigatoriedade do fornecimento de equipamentos individuais de proteção, destinado ao uso dos empregados, somente poderiam ser licenciados se dispusessem de recinto próprio e separado para a manipulação dos hormônios, e para a lavagem diária dos trajes utilizados durante o trabalho. Foi dada atenção especial aos hormônios e com ênfase na saúde dos trabalhadores, enquanto a OMS já expressava na época a preocupação não somente com hormônios, mas com todos os fármacos que fossem altamente potentes. Além do requisito de áreas separadas para a manipulação de fármacos altamente potentes, a OMS já definia como exigência, o uso de adequados sistemas de exaustão de forma a evitar a contaminação de uma droga pela outra, com foco nos riscos de contaminação cruzada.

Verifica-se que a nossa legislação publicada em meados da década de 70 trouxe alguns componentes importantes para a ocasião, mas ainda não contemplava de forma objetiva as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação estabelecidas pela OMS em 1969.



Considerando o momento em que a legislação foi publicada, de regime ditatorial, em que o país não estava aberto às questões internacionais, pode-se imaginar que a publicação da Lei e do Decreto apesar de representar um avanço, não evidenciou uma preocupação com o atendimento às diretrizes internacionais. Por outro lado, é provável que houvesse uma lentidão no processo de assimilação de informações ou ainda, que talvez o país não estivesse preparado para a implementação dos requisitos naquele momento.

### **6.1.3. Década de 80**

Na década de 80 não houve atualização das diretrizes de Boas Práticas de Fabricação pela Organização Mundial de Saúde.

No Brasil, ocorreu a publicação da Portaria SNVS/MS nº 14, de 16 de outubro de 1981 pela Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Tratava-se de um roteiro de inspeção publicado com o objetivo de padronizar os relatórios de inspeção em indústrias farmacêuticas, o que poderia propiciar o fortalecimento das atividades de inspeção.

Apesar de contemplar a maioria dos temas constantes dos Relatórios Técnicos da OMS de 1969 e 1975, não houve nenhuma referência a eles. Na Portaria houve a citação de que o seu texto baseava-se em trabalhos coordenados pela Diretoria Técnica da Fundação para o Remédio Popular (FURP). Esta instituição provavelmente teve um papel importante neste processo por ser uma empresa produtora de medicamentos estatal, que provavelmente detinha desenvolvimento técnico científico e estava situada no Estado de São Paulo, região que sempre concentrou o maior número de fabricantes de medicamentos no país.

Não foi utilizado o termo Boas Práticas de Fabricação, mas o Roteiro trouxe componentes importantes que contextualizam as BPF. Como exemplo, pode-se citar: condições das instalações; sistemas de purificação de água; condições de armazenamento de materiais e de produto acabado; devoluções e recolhimento; controle de qualidade; documentação de produção, denominadas fórmula padrão e fórmula de fabricação; condições relacionadas à fabricação de produtos sólidos,

produtos líquidos, hormônios, psicotrópicos, penicilínicos, produtos injetáveis e colírios.

Após a publicação da Lei 6360/76, a Portaria SNVS/MS nº 14/81 foi a primeira regulamentação publicada pelo Ministério da Saúde que trazia um detalhamento técnico sobre os pontos que deveriam ser avaliados durante a verificação das condições de funcionamento das empresas fabricantes de medicamentos.

A formatação do Roteiro publicado pela Portaria SVS/MS nº 14/81 provavelmente serviu de base para a elaboração dos roteiros de inspeção. Isto ocorreu posteriormente quando da publicação da Portaria SVS/MS nº 16/95 e Resoluções da ANVISA RDCs nº 134/01 e 210/03. Estes três regulamentos constituem a normatização sanitária brasileira referente às BPF nos últimos quatorze anos.

O documento não fazia nenhuma referência à adoção de medidas administrativas no caso de descumprimento dos pontos elencados no roteiro. Isto pode ser explicado em face de ter sido baseado em trabalhos de caráter técnico de uma instituição produtora. Existe ainda a possibilidade do desconhecimento da realidade das empresas fabricantes instaladas no país, o que poderia naquele momento dificultar ou até mesmo inviabilizar a fixação de medidas pela autoridade sanitária em nível federal.

Ao final, foi estabelecido um conteúdo mínimo para o Relatório, onde deveriam ser descritas as deficiências e práticas não condizentes notadas em descumprimento ao roteiro e comunicadas à direção da empresa. Demonstrou-se a preocupação e necessidade do envolvimento da direção da empresa. Além disto, pode-se citar o fato de existirem recomendações e sugestões (não exigências) feitas pelo inspetor; prazo estipulado para cumprimento e ações de correção prometidas pela empresa.

De acordo com a Portaria, o Relatório deveria contemplar ainda, a cooperação ou assistência recebida durante a visita e impressão pessoal do inspetor durante sua visita. Interessante notar o uso do termo visita e não inspeção. Além

disso, o texto não deixa claro que tipo de cooperação ou assistência poderia ser esperada. Por fim, o uso de impressões pessoais no relatório de inspeção atualmente não é justificado. Um dos requisitos para a sua elaboração é a impessoalidade.

Os itens que deveriam ser contemplados no relatório de inspeção denotam essencialmente a necessidade de conhecimento do parque fabril e da padronização das atividades desenvolvidas pelos inspetores.

#### **6.1.4. Década de 90**

Em 1992, a OMS publicou na sua Série de Relatórios Técnicos nº 823, o 32º Relatório cujo Anexo I foi denominado Boas Práticas para Produtos Farmacêuticos.

Para a publicação deste novo documento, a OMS apontou para os desenvolvimentos consideráveis em Boas Práticas de Fabricação ocorridos no âmbito internacional nos anos anteriores e a publicação de documentos nacionais e internacionais importantes, que a levaram a também atualizar o seu regulamento sobre o assunto.

Os requisitos para o cumprimento das BPF foram então apresentados em três partes, facilitando a disseminação e compreensão das informações.

- Parte 1 – Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais.
- Parte 2 – Boas Práticas na produção e controle de qualidade.
- Parte 3 – contém dois guias suplementares, um para a fabricação de medicamentos estéreis e outro para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos.

O texto apontou que se tratava de uma seção não terminada e que no futuro novos guias sobre temas específicos seriam publicados, o que realmente ocorreu no decorrer dos anos seguintes.

Após quase duas décadas desde o Relatório de 1975, houve avanços em todos os quesitos referentes às BPF como instalações, equipamentos, pessoal,

documentação, produção e controle da qualidade, dentre os quais podemos destacar o que segue.

A exigência de que todos os medicamentos devam ser fabricados somente por fabricantes licenciados cujas atividades sejam regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes, promovendo um maior controle sobre tais atividades.

A publicação de um glossário bem mais extenso, com introdução de conceitos importantes como pessoa autorizada, áreas limpas, processos críticos, contaminação cruzada, validação, contribuindo para um melhor entendimento sobre os diferentes aspectos relacionados às Boas Práticas de Fabricação.

Pela primeira vez as Boas Práticas de Fabricação foram definidas como a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro.

Também pela primeira vez é introduzido o conceito de garantia da qualidade, englobando a estrutura organizacional da empresa, os procedimentos operacionais, os processos e os recursos; ações sistemáticas e precisas para assegurar que determinado produto (ou serviço) satisfaça as exigências quanto à sua qualidade.

Foi estabelecida a inter-relação entre os conceitos de garantia da qualidade, BPF e controle da qualidade e a sua importância para a produção e controle dos medicamentos, como ferramentas para o gerenciamento da qualidade dos medicamentos.

Ainda de uma forma bastante incipiente foi introduzida a necessidade de realização de estudos de validação de processos, métodos analíticos e dos procedimentos de limpeza. A validação foi conceituada como ato documentado que assegura que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema, realmente leva aos resultados esperados.

No que se refere à validação de processos, segundo o texto de 1992, os processos críticos deveriam ser validados prospectiva ou retrospectivamente. Naquele momento, quando surge o termo validação, permitiu-se a realização de validação retrospectiva, baseada na revisão e análise de registros históricos, em circunstâncias especiais, p.ex., quando os requisitos de validação eram estabelecidos pela primeira vez dentro da empresa. Neste caso a validação retrospectiva seria útil para estabelecer as prioridades do programa de validação de cada empresa.

A validação surgiu como um mecanismo para que as empresas demonstrassem por meio de estudos/ensaios, a consistência e a reprodutibilidade de seus processos.

Os resultados dos estudos realizados, com base em protocolos e critérios de aceitação pré-definidos, e envolvendo resultados de parâmetros de processo, bem como resultados analíticos, levariam a conclusões sobre a sua constância e adequabilidade.

Tais estudos não se aplicariam somente aos processos de fabricação, mas também serviriam para demonstrar a adequabilidade de procedimentos de limpeza de equipamentos, por exemplo, ou a consistência de resultados de um sistema de purificação de água ou de resultados obtidos por meio da execução de um método analítico pelo Laboratório de Controle de Qualidade, mais uma vez na busca para assegurar a qualidade dos medicamentos ofertados à população.

Alterações nos processos, incluindo qualquer mudança nos equipamentos ou materiais que pudessem afetar a qualidade do produto ou a reprodutibilidade do processo deveriam ser validadas, de forma a demonstrar que não representavam risco à qualidade do produto ou à reprodutibilidade do processo de fabricação, apresentando a preocupação de que mudanças em processos ou equipamentos podem afetar e representar risco à qualidade dos produtos, não devendo ser executadas indiscriminadamente e sem prévia avaliação e aprovação.

Foi apontada a necessidade de um sistema para recolhimento dos produtos do mercado de forma rápida e efetiva, de forma a evitar que danos provenientes de

desvios de qualidade não detectados antes da comercialização acometam um grande número de consumidores.

Foram estabelecidos critérios para os contratos de terceirização de produção e análise, de forma a aprimorar o controle e definir responsabilidades entre as partes contratante e contratada.

Existe um detalhamento sobre o item relativo às auto-inspeções e inclui as auditorias de qualidade e as auditorias de fornecedores de matérias-primas e materiais de embalagem, preparando a base para o que posteriormente seria denominado de qualificação de fornecedores.

No capítulo referente à pessoal, foi inserido o conceito de pessoal chave, que inclui o responsável pela Produção, o responsável pela Garantia da Qualidade, o responsável pelo Controle de Qualidade, o responsável por vendas e distribuição e o responsável técnico. Foram definidas suas responsabilidades e incluído o termo pessoa autorizada, que seria a responsável pela liberação dos lotes de produto acabado para a venda, após uma avaliação criteriosa de toda a documentação de produção e controle de qualidade, incluindo as intercorrências ocorridas durante o processo, os desvios e respectivas investigações, além das medidas adotadas, visando à garantia de que o lote poderia ser aprovado com segurança.

Destaque pode ser dado para o item documentação, que passou a ser tratado como parte essencial do sistema de garantia de qualidade da empresa. Foi apontada a necessidade de revisão regular da documentação e da existência de um sistema que prevenisse o uso inadvertido de versões anteriores, o que assegura atualização da documentação após mudanças ou após atualizações das normas sanitárias e minimiza divergências de informações.

Na parte 2, referente às Boas Práticas na Produção, verifica-se já nos seus princípios a necessidade de que as operações de produção fossem realizadas obedecendo a procedimentos claramente definidos, como objetivo de se obter produtos com a qualidade requerida.

A questão relacionada ao tratamento de desvios estabeleceu que qualquer alteração das instruções ou procedimentos deveria ser evitada sempre que possível.

Caso ocorram desvios, os mesmos devem ser aprovados por escrito por uma pessoa designada.

Ainda na parte relativa à produção, o texto abordou que produtos não farmacêuticos não deveriam ser produzidos nas mesmas áreas ou com equipamentos destinados para a produção de produtos farmacêuticos, considerando os riscos de contaminação cruzada.

A preocupação com a prevenção da contaminação cruzada e contaminação microbiana durante a produção foi reforçada por meio de um capítulo específico. Entre os contaminantes de risco foram citados os organismos vivos, certos hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos. Foram estabelecidas medidas para se evitar a contaminação cruzada. Dentre aquelas de maior impacto podemos citar a produção em áreas segregadas para produtos penicilânicos, vacinas, preparados bacteriológicos vivos e determinados produtos biológicos; a utilização de procedimentos de limpeza validados; a utilização de sistemas fechados de produção.

Na parte 2, referente às Boas Práticas no Controle de Qualidade, foi estabelecido que os registros de produção e controle da qualidade devem ser revistos e qualquer divergência ou falha de um lote em relação às especificações deve ser investigada. A investigação deve, se necessário, ser estendida a outros lotes do mesmo produto e outros produtos que possam estar associados como a falha ou discrepância específica. Um registro escrito da investigação deve ser feito e deve incluir a conclusão e as ações de seguimento, de forma a prevenir o aparecimento de novas falhas que possam comprometer a qualidade do produto e assegurar o cumprimento às especificações.

Foi apresentado um detalhamento sobre os estudos de estabilidade, possibilitando uma maior padronização na realização dos estudos, inclusive as circunstâncias em que a realização de novos estudos é necessária. Objetivou-se garantir o atendimento às especificações do seu produto, respeitadas as recomendações de armazenamento, durante todo o período de validade.

A publicação de um anexo específico contendo diretrizes para a fabricação de preparações estéreis prospectava a minimização dos riscos de contaminação microbiológica, por material particulado e contaminação por pirogênio. Foram detalhados aspectos referentes às áreas limpas, caracterizadas como áreas com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis. Pode-se citar outros critérios contemplados, como por exemplo, critérios relativos aos sistemas de ar e manuseio de materiais, de acordo com a etapa de fabricação e a característica do processo de esterilização dos produtos. Foram estabelecidos critérios diferenciados para o uso de vestimentas nas áreas limpas, para as instalações, equipamentos, sanitização das áreas, precauções a serem adotadas durante o processo, de forma a minimizar a contaminação nas áreas de fabricação de produtos estéreis. Foram tratados os diferentes métodos para esterilização de materiais e produtos e estabelecida a necessidade de validação de todos os processos de esterilização, evidenciando a preocupação com a qualidade e segurança das preparações estéreis. No item referente ao controle de qualidade foram abordados aspectos referentes ao teste de esterilidade e de endotoxinas bacterianas.

Pode-se considerar que a validação, inclusive após mudanças significativas em processos, procedimentos e equipamentos, apareceu naquele momento como um dos maiores avanços em termos de Boas Práticas de Fabricação. Os estudos de validação vieram como forma de demonstrar não só a consistência, mas também a confiabilidade e segurança dos processos.

Após a atualização das diretrizes de BPF em 1992, a OMS passou a publicar em suas Séries de Relatórios Técnicos do Comitê de Expertos em Preparações Farmacêuticas, diversos guias sobre temas específicos relacionados às Boas Práticas de Fabricação, como o Guia para fabricação de produtos biológicos, para produtos radiofarmacêuticos, para produção de água para uso farmacêutico, validação, entre outros.

No Brasil, até os anos 90 não havia um processo institucionalizado de inspeção nas indústrias fabricantes de medicamentos. No início daquela década, por iniciativa de Vigilâncias Sanitárias de alguns Estados que possuíam um parque industrial de medicamentos, foi iniciado um esforço para que tais empresas



passassem a ser inspecionadas. Não havia um controle efetivo do Estado sobre a fabricação de medicamentos.

Naquele momento, mesmo após a publicação da Portaria SVS/MS 14/81, o Ministério da Saúde através da Secretaria Nacional de Vigilância/SNVS, ainda não era conhecedor do seu parque industrial de medicamentos e nem do número de medicamentos registrados. As atividades de concessão da autorização de funcionamento e licença sanitária eram basicamente cartoriais. Além disso, naquela época, final de 1991, vivíamos no país a epidemia do cólera, e produtos como antibióticos e soluções parenterais de grande volume estavam sendo largamente utilizados no combate à epidemia, surgindo então a proposta de intensificar a avaliação desses produtos, através de inspeções em seus fabricantes [MELO, 199-].

Segundo Lucchesi (2001), a partir de 1990 foi diagnosticado o esgotamento do modelo de substituição de importações; havia uma baixa produtividade e competitividade do parque produtivo brasileiro e ocorreu uma significativa abertura ao mercado global. A globalização econômica chegou de forma drástica, colocando em cheque as funções e o funcionamento do aparato estatal, inclusive o sistema de fiscalização sanitária voltado à produção interna.

A legislação do controle sanitário de produtos passou a ser vista como uma barreira não alfandegária à livre circulação de produtos. Para superar este problema, foi instalado um processo de harmonização da legislação sanitária entre os quatro Estados Partes – Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai, em razão da criação do MERCOSUL em 1991 (LUCCHESI, 2001).

Em função dos acordos no âmbito do MERCOSUL e da necessidade de instituir e implementar a fiscalização e a inspeção nas indústrias farmacêuticas, foi publicada pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária no ano de 1995, a Portaria SVS/MS 16/95. Na mesma data foi publicada a Portaria SVS/MS 17/95, que instituiu o Programa de Inspeções em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas (PNIFF).

De acordo com Wollmann e Goulart (1996 apud SILVA, 2007), o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas tinha como principais metas: inspeção de 100% dos estabelecimentos industriais farmacêuticos

e farmoquímicos do país; avaliação do roteiro de inspeção, o qual seria utilizado pelos inspetores como guia nos processos de inspeção aos estabelecimentos; padronização e avaliação dos relatórios de inspeção e capacitação de cerca de 250 técnicos das vigilâncias sanitárias estaduais e dos laboratórios de controle de saúde pública para realizar as inspeções nos estabelecimentos farmacêuticos e farmoquímicos. Após duas décadas, a Portaria SVS/MS 16/95 determinava a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo "GUIA DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS" aprovado na 28ª Assembléia Mundial de Saúde em maio de 1975 (WHA 28.65). Anexo à norma foi publicado o "ROTEIRO PARA INSPEÇÃO DE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA" harmonizado no âmbito do "MERCOSUL", instituído como norma de inspeção para os órgãos de vigilância sanitária do SUS.

A mesma Portaria, publicada em março de 1995, determinava ainda a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos o cumprimento, a partir de 01 de agosto de 1995, das diretrizes estabelecidas pelo "GUIA DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA", aprovadas pela Assembléia Mundial de Saúde em Genebra em 1992. Com exceção de alguns itens constantes do Roteiro de Inspeção da Portaria SVS/MS 16/95, que foram baseados nas diretrizes da OMS datadas de 1992, essa exigência não foi observada nem exigida pela Vigilância Sanitária até a publicação da atualização das diretrizes de BPF pelo Brasil, no ano de 2001, por meio da publicação da Resolução ANVISA RDC nº 134.

Pela leitura da Portaria, verifica-se que as Normas Recomendadas para a Fabricação e a Inspeção da Qualidade dos Medicamentos foram baseadas nas diretrizes estabelecidas pela OMS em sua 28ª Assembléia em 1975. Já o roteiro de inspeção, harmonizado no âmbito do MERCOSUL e que foi utilizado como guia para a realização das inspeções em todo o território nacional, contemplou vários itens que têm origem nas diretrizes de Boas Práticas de Fabricação aprovadas pela OMS em 1992.

Dentre os itens contemplados no roteiro de inspeção, podem ser citados o sistema efetivo de recolhimento de produtos do mercado, devoluções, o capítulo contendo detalhamento sobre a fabricação de medicamentos estéreis, a

necessidade de programas para a realização de estudos de estabilidade, a preocupação expressa de forma mais objetiva sobre os riscos de contaminação cruzada envolvendo os hormônios, antibióticos (especialmente os penicilínicos e cefalosporínicos) e os produtos citostáticos ou oncológicos.

A Garantia de Qualidade apareceu no roteiro como um Programa, não como um Sistema, passando uma idéia de efemeridade. O roteiro contemplou ainda uma avaliação extensa sobre sistemas de água, não previstas nas diretrizes sobre BPF da OMS.

Por outro lado, não foi abordado o tema validação, exceto quando se estabeleceu a necessidade de um programa de verificação documentada para os ciclos de esterilização por calor úmido e por calor seco.

Interessante destacar que foi determinado às empresas o cumprimento das diretrizes de BPF estabelecidas pela OMS em 1975, porém o roteiro instituído como norma de inspeção foi mais abrangente que a própria norma, inclusive contendo itens de diretrizes mais recentes como as do Relatório da OMS de 1992.

A Portaria estabeleceu ainda o prazo de agosto/1995 para que as indústrias farmacêuticas passassem a cumprir as diretrizes de BPF da OMS/1992, sem que nenhum regulamento tenha sido publicado atualizando tais diretrizes no âmbito do território nacional. Tal fato ocorreu provavelmente porque era a primeira vez que se publicava no país um regulamento com base nas diretrizes estabelecidas pela OMS. Havia a necessidade de um período de adaptação e adequação às novas normas pelo parque fabril e ainda, o desconhecimento por parte dos inspetores e das empresas de como poderiam ser internalizados princípios relativos ao sistema de garantia de qualidade, essencialmente os aspectos referentes à validação que a OMS já preconizava naquele momento.

#### **6.1.5. Século XXI – Anos 2000**

De acordo com o 37º Relatório, da Série de Relatórios Técnicos nº 908, do ano de 2003, as principais alterações propostas no Guia de Boas Práticas de Fabricação tiveram o objetivo de incorporar textos e recomendações publicadas separadamente pela OMS e trazer o conteúdo de guias que tratavam de temas

específicos para dentro dos requisitos gerais de BPF, tais como validação, documentação, pessoa autorizada e definições.

Foi inserido no campo de abrangência da garantia de qualidade que deve ser assegurado que os desvios sejam reportados, investigados e registrados; que exista um sistema para aprovar mudanças que possam ter impacto na qualidade do produto e a necessidade de condução de avaliações regulares da qualidade dos produtos farmacêuticos para verificar a consistência e reprodutibilidade do processo e assegurar sua melhoria contínua.

Um sistema para investigação de desvios e de controle de mudanças que possam afetar a qualidade dos produtos são componentes importantes do sistema de garantia da qualidade que não eram descritos de forma contundente no relatório da OMS de 1992.

Da mesma forma, na ocasião da publicação do relatório de 1992, entendia-se que uma documentação de validação que contemplasse o estudo com três lotes consecutivos de produto seria suficiente para demonstrar que o processo conduzia aos resultados esperados, era consistente e reprodutível, não apresentando variações. Com a publicação do relatório de 2003, para a demonstração da consistência e reprodutibilidade e para dar subsídios para a melhoria contínua dos processos de fabricação, passou a ser exigida a condução de avaliações periódicas do processo e do produto, contemplando todos os lotes fabricados no período avaliado.

O capítulo referente à validação foi detalhado e foram estabelecidas as atribuições para a pessoa autorizada, que é a pessoa reconhecida pela autoridade sanitária nacional como detentora da responsabilidade para assegurar que cada lote de produto terminado foi fabricado, testado e aprovado de acordo com a legislação vigente.

No item referente aos treinamentos, foi estabelecida a necessidade de que consultores e equipe dos contratados sejam qualificados para os serviços prestados, por exemplo, serviços de qualificação ou calibração de equipamentos. Tal exigência advém da necessidade de que o prestador de serviços comprove que detém os

conhecimentos específicos necessários para a execução da atividade para o qual foi contratado.

As instalações devem ser desenhadas para assegurar o fluxo lógico de materiais e pessoal, de forma a minimizar os riscos de mistura e contaminação dos produtos que possam trazer riscos à saúde do usuário do medicamento.

Foi definida a necessidade do estabelecimento do prazo para estocagem dos equipamentos após a limpeza e antes do uso, com base em dados analíticos, como parte da validação do procedimento de limpeza. A partir destes estudos, é possível determinar por quanto tempo um equipamento pode ser mantido após a limpeza, antes de ser novamente utilizado, sem que um novo procedimento de limpeza seja necessário, de forma a evitar que equipamentos que sejam mantidos sem uso por um determinado espaço de tempo possam se constituir fonte de contaminação para o próximo produto nele fabricado.

Foram detalhados requisitos para o controle da qualidade e a necessidade de investigação de resultados analíticos fora da especificação, com manutenção dos registros, visando evitar a realização de sucessivos retestes com o objetivo de aprovar uma amostra, sem uma investigação prévia e sem a comprovação que os primeiros resultados são inválidos. Tal ponto reforça a necessidade de obtenção de resultados analíticos confiáveis para a liberação do produto.

Ainda no 37º Relatório, a OMS publicou um anexo específico que trata da aplicação da metodologia de análise de riscos e pontos críticos de controle (ARPCC) para produtos farmacêuticos.

De acordo com o disposto no Relatório, os procedimentos, incluindo as BPF, abordam as condições operacionais e fundamentam a ARPCC, que é um método sistemático para a identificação, a avaliação e o controle de riscos de segurança. Tais riscos são definidos como agentes biológicos, químicos ou físicos ou operações que são razoavelmente prováveis de causar doença ou dano, se não forem controlados. Na fabricação de medicamentos, podem incluir a fabricação de certos antibióticos, hormônios, substâncias citotóxicas ou outros fármacos altamente ativos,

juntamente com operações como a secagem em leite fluidizado e a granulação na fabricação de comprimidos – exemplos de operações unitárias de risco.

De acordo com as BPF, os processos críticos devem ser validados, bem como as alterações no processo de fabricação que possam afetar a qualidade do produto final. De acordo com a OMS, a experiência mostra que a maioria dos processos de fabricação contém etapas “críticas” do ponto de vista das variações na qualidade do produto final.

Ainda de acordo com as disposições do 37º Relatório da OMS, a análise de riscos e pontos críticos de controle não deve ser confundida com validação, uma vez que sua abordagem é mais ampla; por meio dela, pretende-se identificar questões em que a validação deve se concentrar.

A análise de riscos tem base científica e é sistemática, além de identificar riscos específicos e medidas para o seu controle, bem como fornece informações sobre proteção ambiental e segurança no trabalho. A ARPCC é uma ferramenta para avaliar riscos e estabelecer controles de sistemas que enfocam a prevenção ao invés de se confiar na ação corretiva baseada em testes de produtos finais. Os sistemas de ARPCC são capazes de acomodar alterações, tais como avanços no desenho de equipamentos e procedimentos de processamento ou avanços tecnológicos.

A metodologia de análise de riscos e pontos críticos de controle é apresentada como uma ferramenta importante e representa um avanço na busca da garantia da qualidade dos produtos. Esta nova metodologia pressupõe a necessidade de mudança cultural, de um modelo onde a prática é a adoção de medidas corretivas para um modelo de adoção de medidas preventivas, processo este mais racional, efetivo e econômico.

Em 13 de julho de 2001, foi publicada no Brasil a Resolução RDC nº 134. A Resolução RDC nº 134 foi publicada após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que ocorreu em 1999.

A Resolução foi elaborada com base nas diretrizes de Boas Práticas de Fabricação estabelecidas pela OMS, em 1992. Foram também incorporadas as

diretrizes suplementares para a fabricação de medicamentos estéreis, produtos biológicos e validação, que não constavam do Regulamento da norma anterior – Portaria SVS/MS 16/95.

O capítulo referente à fabricação de produtos biológicos foi baseado no Anexo 3 do 33º Relatório do Comitê de Expertos em Preparações Farmacêuticas da OMS, publicado na Série de Relatório Técnicos nº 834, de 1993. O capítulo de validação foi baseado no Anexo 6 do 34º Relatório do Comitê de Expertos em Preparações Farmacêuticas da OMS, publicado na Série de Relatório Técnicos nº 863, de 1996.

Foram incorporados os conceitos de Garantia da Qualidade, de BPF e de Controle de Qualidade constantes das diretrizes da OMS 1992 e sua inter-relação dentro do gerenciamento da qualidade. A Garantia da Qualidade deixa de ser apenas um programa e passa a ser sistematizada.

Assim como na OMS 1992, foi aceita a validação retrospectiva (com base em dados históricos), pois era a primeira vez que um regulamento técnico de BPF no Brasil tratava do tema validação. Vale ressaltar que em maio de 1987, o FDA já publicava o seu Guia de Princípios Gerais de Validação de Processos, ou seja, o tema entrou em nosso arcabouço legal quatorze anos após a publicação do guia pelo FDA e nove anos após o tema ser abordado pela OMS, demonstrando certo atraso do Brasil em relação às exigências internacionais.

Foi estabelecida a freqüência mínima das auto-inspeções como anual, enquanto a OMS definiu que a freqüência com que as auto-inspeções deveriam ser conduzidas dependeria dos requisitos de cada empresa. Posteriormente, na diretrizes estabelecidas pela OMS em 2003, foi estabelecida também a freqüência no mínimo anual para a realização das auto-inspeções.

Assim como na OMS 1992, foram estabelecidas as responsabilidades para os responsáveis pela produção e controle de qualidade, ressaltando a independência entre os dois setores.

A Resolução estabeleceu que os uniformes dos funcionários deveriam ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos e que a lavagem dos

mesmos era de responsabilidade da empresa. Este item não constava na diretrizes da OMS de 1992, mas provavelmente foi incorporado à Resolução pela prática existente na ocasião no Brasil dos funcionários levarem seus uniformes para serem lavados em suas residências, podendo levar contaminação para outras vestimentas, assim como trazer possíveis contaminantes.

Com relação à segregação de áreas para a fabricação de determinados medicamentos, foi estabelecido que para minimizar a probabilidade de ocorrência de contaminação cruzada, deveriam existir instalações exclusivas e separadas para a produção de alguns medicamentos altamente sensibilizantes (por exemplo: penicilina e seus derivados) ou produtos biológicos (microrganismos vivos). A produção de alguns medicamentos, como certos antibióticos, hormônios, substâncias citotóxicas e produtos altamente ativos, não deveria ser realizada nas mesmas instalações. Em casos excepcionais, tais como situações de sinistro ou guerras, o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações, poderia ser conduzido, desde que fossem tomadas todas as precauções necessárias e os procedimentos de limpeza devidamente validados.

O roteiro de inspeção da RDC nº 134/01 exigiu edifício exclusivo e separado para a produção de medicamentos penicilínicos e cefalosporânicos.

A RDC nº 134/01 introduziu o conceito de reanálise como a análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar suas especificações durante o seu prazo de validade previamente estabelecido. De forma diferente, a OMS mencionava em seu texto a data de reteste, entendido o reteste como a análise realizada naqueles casos em que o fabricante do insumo não define o prazo de validade, o que é comum para excipientes, por exemplo.

A RDC nº134/01 estabeleceu um prazo de 180 dias para que as empresas atendessem aos seguintes itens: qualificação de fornecedores; existência de uma área definida para amostragem de matérias-primas no almoxarifado; realização de teste de identificação do conteúdo em todos os recipientes de matérias-primas; validação dos processos produtivos, incluindo validação do processo de envase asséptico de produtos estéreis e do procedimento de liofilização; validação de metodologias analíticas, incluindo ensaio de esterilidade e de endotoxinas



bacterianas; existência de antecâmaras para o ingresso de pessoal e de materiais à área de preparação de produtos estéreis e monitoramento de partículas. Foi concedido o prazo de 180 dias para aqueles itens que representavam um maior grau de exigência, com mudança significativa em relação à Portaria SVS/MS 16/95.

No capítulo referente à Garantia da Qualidade do Roteiro de Inspeção foi estabelecida a necessidade de existência de um sistema implantado de validação de processos de produção, esterilização por calor úmido, esterilização por calor seco, despirogenização, áreas limpas, métodos analíticos, limpeza/sanitização, sistema de água utilizada na produção, com os respectivos registros. Tais exigências visavam assegurar que os processos, sistemas, métodos, procedimentos de limpeza levavam aos resultados esperados, de forma consistente e reprodutível.

Também foi definida a necessidade de realização de revalidações quando introduzidas mudanças que pudessem afetar a qualidade ou a reprodutibilidade de um processo ou método analítico, bem como revalidações periódicas, de forma a demonstrar que os processos ou métodos mantinham-se sob controle.

A RDC nº 134/01 estabeleceu ainda a necessidade de encaminhamento dos relatórios de auto-inspeções à ANVISA, anualmente. Tal item foi revogado pela RDC nº 210/03, que determinou que os relatórios fossem mantidos nas empresas à disposição das autoridades sanitárias, tendo em vista a ausência de capacidade operacional para avaliação dos relatórios de auto-inspeção de todas as empresas, além dos relatórios de auto-inspeção serem documentos de caráter interno de cada empresa e ferramentas para subsidiar um processo de melhoria contínua.

Em agosto de 2003 foi publicada a RDC nº 210, também baseada nas diretrizes da OMS de 1992, mas que promoveu alterações na RDC nº 134/01. Ao comparar as disposições das duas resoluções verifica-se que houve um retrocesso na regulamentação, o que significa dizer que a RDC nº 134 era um regulamento mais rígido do que a RDC nº 210, especialmente no quesito validação. No item segregação de áreas, houve um ajuste de texto de forma a adequar o texto às diretrizes da OMS.

A RDC nº 210/03 é a norma atualmente vigente no país.

A seguir serão descritas as principais diferenças entre as duas normas.

A necessidade de edifícios exclusivos e separados para a fabricação de substâncias altamente sensibilizantes como penicilínicos e cefalosporínicos deixou de ser um item considerado necessário na RDC nº 134/01 para ser considerado recomendável na RDC nº 210/03. Passou a ser exigido que a fabricação ocorra em áreas exclusivas e separadas, mas não mais em edifícios exclusivos e separados. Neste ponto, a RDC nº 210 promoveu uma adequação ao preconizado anteriormente pela OMS em 1992. A OMS não estabelecia a necessidade de edifícios ou prédios exclusivos e separados para a fabricação de penicilínicos e cefalosporínicos, mas sim, a existência de áreas exclusivas e separadas, com sistemas independentes e exclusivos de exaustão de ar como forma de minimizar a ocorrência de contaminação cruzada.

A RDC nº 134/01 determinava a realização de ensaios de identificação do seu conteúdo nas amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima, não fazendo diferenciação entre ativos e excipientes. A necessidade de identificar o conteúdo de todos os volumes recebidos advém da preocupação com a possibilidade de que um erro do fornecedor ao rotular os recipientes de matérias-primas, ou qualquer tipo de troca possa prejudicar a qualidade do produto final.

A RDC nº 210/03 por sua vez, no seu Regulamento Técnico, também estabeleceu a necessidade de realização de ensaios de identificação nas amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima, mas no caso de produtores de soluções parenterais de grande volume (SPGV), foi permitida a realização do teste de identificação do conteúdo em uma amostra estatística dos excipientes, desde que o fornecedor seja qualificado. Já o roteiro de inspeção, contrariando o Regulamento Técnico, permitiu a realização de teste de identificação do conteúdo em uma amostra estatística, representativa dos excipientes para qualquer fabricante e ainda, em uma amostra estatística representativa dos volumes de substâncias ativas, no caso de produtores de SPGV cujos fornecedores sejam qualificados.

Vale ressaltar que a realização do teste de identificação em amostras de matérias-primas utilizadas para a fabricação de soluções de grande volume é de extrema importância, tendo em vista a criticidade desta forma farmacêutica que é

administrada por via endovenosa e como o próprio nome diz, em grandes volumes. Erros podem levar a reações adversas graves.

No que se refere à validação, as mudanças foram extremamente significativas.

Enquanto a RDC nº 134/01, no seu item 19.9 tratava do Plano Mestre e Relatório de Validação, Protocolo e Relatório de Qualificação, Requalificação/Revalidação, o mesmo item da RDC nº 210/03 passou a abordar somente sobre o Plano Mestre de Validação, sendo excluídos todos os demais.

Vale ressaltar que enquanto o Plano Mestre de Validação (PMV) refere-se ao planejamento de todas as atividades de validação, o Relatório de validação é o documento no qual se encontram reunidos os registros, resultados e avaliação de um processo ou sistema de validação concluído.

No roteiro de inspeção, todos os itens em que a RDC nº 134/01 questionava e considerava como itens necessários que os processos de produção estivessem validados, foram substituídos pelos questionamentos sobre a existência de Plano Mestre de Validação, existência de protocolos aprovados para as validações em andamento e o tipo de validação previsto, ou seja, passou-se a aceitar que as empresas demonstrassem apenas a intenção de realizar as atividades de validação.

Tal situação abriu a possibilidade para que até os dias atuais ainda existam empresas que não tenham os processos de fabricação de todos os seus produtos validados, descumprindo as Boas Práticas.

Foi retirado também do roteiro de inspeção o item que tratava da necessidade de validação do ensaio de esterilidade, que é preconizada pela OMS e consta das monografias dos testes de esterilidade das principais farmacopéias internacionais, como por exemplo, a Farmacopéia Americana (USP).

Ainda no caso de produtos estéreis envasados em frasco-ampola, enquanto a RDC nº 134/01 estabelecia que a etapa de recravagem dos frascos com selo de alumínio ocorresse sob fluxo laminar classe A, o texto da RDC nº 210/03 permitiu que esta etapa seja realizada em ambiente classe C, bem menos restrito. Isto

significa a possibilidade de realização da atividade de recravação dos frascos em ambiente cujo requisito de limpeza do ar é menos exigente do que o estabelecido anteriormente.

Foi mantida a exigência de estudos de validação concluídos para processos de esterilização e despirogenização, sistemas de água, áreas limpas, métodos analíticos e procedimentos de limpeza e sanitização.

Dentre os avanços da RDC nº 210/03 em relação à anterior, todos no Roteiro de Inspeção, pode-se elencar um detalhamento sobre os quesitos que devem ser avaliados em um programa para Qualificação de Fornecedores; a necessidade de manutenção dos registros de distribuição dos medicamentos de forma a permitir um rastreamento dos clientes da distribuição primária; a necessidade de avaliação estatística das causas das reclamações; a necessidade de investigação para apuração de causas no caso de resultados microbiológicos acima dos limites estabelecidos no sistema de água, bem como adoção de medidas preventivas e/ou corretivas. A existência de um Sistema de Garantia da Qualidade passou de um item informativo para imprescindível. Foi estabelecida a necessidade de um sistema formal para investigação de desvios de qualidade e ainda, foram detalhados os critérios para a realização dos estudos de estabilidade e a exigência de que os estudos sejam realizados em condição de Zona IV (30°C/75%UR), conforme legislação específica (Resolução RE nº 01/2005 – ANVISA).

Dentre as alterações, deixou ainda de ser recomendada a existência de área exclusiva para a produção de antibióticos não beta-lactâmicos, psicotrópicos e entorpecentes, mas passou a ser exigida a validação dos procedimentos de limpeza dos equipamentos. As diretrizes estabelecidas pela OMS em 1992 também não estabeleciam a necessidade de áreas exclusivas para tal fim. Desta forma, foi realizado um ajuste no texto, condizente com o preconizado pela OMS.

Em fevereiro de 2009, a ANVISA publicou a Consulta Pública nº 03/09, visando à posterior publicação de uma Resolução para atualizar o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Fabricação, tendo em vista que a norma vigente no país (RDC nº 210/03) é baseada ainda nas diretrizes estabelecidas pela OMS em 1992.

A Consulta Pública teve o seu Regulamento Técnico baseado no Anexo 4 do 37º Relatório da OMS publicado em 2003, conforme a Série de Relatórios Técnicos nº 908.

O texto proposto na Consulta Pública apresentou mudanças em relação ao texto da RDC nº 210/03.

Considerando que a partir da década de 90, a OMS passou também a publicar separadamente diretrizes de Boas Práticas específicas para assuntos como sistemas de ar, sistemas de água, produção de fitoterápicos, entre outros, a Consulta Pública também contemplou anexos específicos sobre a fabricação de produtos estéreis, fabricação de produtos biológicos, validação, água para uso farmacêutico, sistemas computadorizados e fabricação de medicamentos fitoterápicos.

Dentre as principais mudanças nas BPF, estão as descritas a seguir.

Foi adotada a definição de data de reteste, como a data estabelecida pelo fabricante, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando não foi estabelecido pelo fabricante do insumo o prazo de validade. O reteste difere da reanálise, que foi conceituada no Brasil como a análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade.

Novamente foi incluída a necessidade de realização do teste de identificação em todos os volumes de matéria-prima, porém o texto da Consulta Pública nº03/09 contemplou o disposto no Anexo 2 da Série de Relatórios Técnicos nº 929 da OMS, de 2005, que permite a amostragem em apenas uma parte dos volumes no caso de matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora do insumo farmacêutico ou no caso de matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante da matéria-prima, ou em recipientes lacradas no fabricante e quando a empresa fabricante do medicamento disponha de um processo de qualificação dos

seus fornecedores. Tal procedimento não se aplicaria a matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores/distribuidores/fracionadores e matérias-primas utilizadas para produtos injetáveis, como é o caso dos fabricantes de soluções parenterais de grande volume (SPGV). Nestes casos, continuaria valendo a exigência de realização do teste de identificação em todos os volumes de matérias-primas recebidas.

No escopo do Sistema de Garantia da Qualidade da empresa, passou a ser contemplado que os desvios sejam relatados, investigados e registrados; que haja um sistema de controle de mudanças que possam causar impacto sobre a qualidade do produto e que devam ser conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar a sua melhoria contínua. Estes três aspectos constituem um avanço na legislação brasileira, na medida em que são críticos e contribuem de forma decisiva para uma maior segurança e confiabilidade no processo de fabricação de medicamentos.

Qualquer desvio durante o processo de fabricação deve ser investigado e o produto somente deve ser liberado para o mercado caso devidamente comprovado que o desvio não afeta a qualidade do produto; qualquer mudança em processo, equipamento ou procedimento deve ser previamente avaliada e aprovada.

O item em que foi definido que devam ser conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, trata do que comumente se denomina relatório de Revisão Periódica de Produto, uma ferramenta extremamente importante para se verificar a consistência dos processos, bem como a adequação às especificações, de maneira a fornecer uma revisão do desempenho de produtos e processos, evidenciando o aparecimento de tendências não usuais que requeiram ajustes ou alterações nos processos, contribuindo para uma melhoria contínua.

Nos relatórios de revisão periódica de produto devem ser consolidadas informações sobre o processo de fabricação de cada produto fabricado por uma empresa; revisão de cada lote para se determinar a necessidade de alterações nas especificações ou processos de fabricação ou controle; resultados de controle de qualidade durante o processo e do produto acabado, revisão dos desvios e investigações, revisão de todas as mudanças ocorridas nos processos ou métodos

analíticos; revisão das reclamações, devoluções e recolhimentos; revisão dos resultados dos estudos de estabilidade do produto em andamento; revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades, bem como das atividades de validação (ANVISA, 2006). Tais informações podem ser tratadas estatisticamente visando demonstrar a consistência do processo e caso sejam detectadas tendências negativas, a documentação permite a intervenção no processo visando melhorias.

No que se refere à necessidade de áreas segregadas para a fabricação de hormônios, foi inserida a palavra “*certos*” hormônios, em um entendimento de que não seriam todas as classes de hormônios que representariam um risco que justifique a fabricação em áreas segregadas.

O Anexo I da Consulta Pública nº 03/09 trata de requisitos específicos para a fabricação de produtos estéreis e foi baseado no Anexo 6 do 36º Relatório da OMS, 2002, Série de Relatório Técnicos nº 902.

Entre os avanços podemos citar a inclusão de limites para monitoramento microbiológico de áreas limpas; a atualização da tabela de Sistema de Classificação de ar para a produção de estéreis; a inclusão de uma tabela comparativa entre diferentes sistemas de classificação para áreas limpas (OMS, EUA, ISO e EMEA) possibilitando uma correlação entre os diferentes tipos de classificação.

Apesar de não constarem no relatório da OMS, foram incluídos os temas “Tecnologia de Isoladores” e “Sopro/Envase e Selagem”, baseado no Guia de BPF da autoridade regulatória da Comunidade Européia (EMEA), tendo em vista serem tecnologias relativamente novas, cujo uso aos poucos vem sendo disseminado.

Desde 1992 não houve atualização pela OMS das diretrizes para a fabricação de produtos biológicos, por isso foi mantido o texto da Resolução RDC nº 210/03, com as alterações descritas a seguir. No texto da Consulta Pública foram mantidos somente os aspectos referentes à fabricação dos medicamentos de origem biológica. Os aspectos referentes à fabricação de insumos biológicos foram retirados porque serão objeto de regulamentação específica.

Houve a permissão para que produtos biológicos, incluindo os hemoderivados, após inativação viral, sejam envasados nas mesmas instalações

utilizadas para outros produtos estéreis. Tal permissão se deve ao fato de que após inativação, os produtos não representam risco de contaminação dos demais produtos estéreis.

O Anexo III, sobre Validação, foi baseado no Anexo 4 do 40º Relatório da OMS, TRS nº 937, publicado em 2006. Apesar de não ser considerado um tema novo, publicou-se um texto atualizado contemplando recomendações relativamente recentes da OMS. Foram detalhadas todas as etapas de um processo de validação, desde a elaboração do Plano Mestre de Validação até a conclusão dos relatórios. A expectativa é de que o tema validação se consolide de forma definitiva no Brasil, depois de oito anos da primeira regulamentação.

O Anexo IV trata da Água para Uso Farmacêutico, até então contemplada somente nos roteiros de inspeção das normas nacionais. O texto foi baseado no Anexo 3 do 39º Relatório da OMS, da Série de Relatórios Técnicos nº 929, publicada em 2005. O texto contemplou especificações para água para uso farmacêutico, sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água, tipos de materiais utilizados em equipamentos e tubulações que podem entrar em contato com a água utilizada na fabricação de medicamentos, controle da contaminação em sistemas de purificação de água e detalhes sobre como deve ser desenvolvido o processo de validação dos sistemas de purificação de água para uso farmacêutico.

O Anexo V trata de Sistemas Computadorizados. É um tema ainda não tratado pela OMS, mas considerando que tais sistemas são muito utilizados nas indústrias farmacêuticas para o gerenciamento de informações das mais diversas atividades como armazenamento, produção, controle, garantia da qualidade e que informações não confiáveis podem levar risco à qualidade dos processos e dos produtos, a Consulta Pública propôs o tema, baseado no Anexo 11 do Guia de BPF do EMEA e no Guia de Boas Práticas de Sistemas Computadorizados do PIC/S.

Por fim, a Consulta Pública propôs o Anexo VI, que trata da fabricação de medicamentos fitoterápicos, texto que foi baseado no Anexo 3 do 40º Relatório da OMS, Série de Relatórios Técnicos nº 937, publicado em 2006. Será a primeira vez que uma norma de BPF no Brasil contempla aspectos específicos da fabricação de



medicamentos fitoterápicos, que é bastante disseminada em algumas regiões do país.

Não foi considerado no texto da Consulta Pública, o Anexo 7 do 37º Relatório da OMS, 2003, da Série de Relatório Técnicos nº 908, que trata da aplicação da metodologia de análise de risco e pontos críticos de controle para produtos farmacêuticos. Provavelmente por se entender que talvez ainda não estejamos preparados para trabalhar com esta ferramenta de Boas Práticas, uma vez que se trata de uma abordagem ainda mais ampla que a própria validação que ainda não foi devidamente assimilada e consolidada no país.

## **6.2. Tendências**

Neste tópico pretende-se avaliar as tendências referentes às Boas Práticas de Fabricação, a partir de documentos publicados por organizações de referência no âmbito internacional.

Conforme Moretto (2008), desde a edição das primeiras normas de Boas Práticas pelo FDA em 1963 e posteriormente pela OMS, as empresas farmacêuticas do Ocidente passaram a conviver com periódicas atualizações e freqüentes aperfeiçoamentos no processo de verificação do cumprimento destes regulamentos. Após mais de quarenta anos de existência, as Boas Práticas estariam agora sofrendo uma transformação radical, com gradual substituição do modelo ainda existente na maioria dos países.

Recentemente, o FDA tem levado a indústria em direção à abordagem da qualidade pelo desenho (*“quality-by-design”*) e se afastou da abordagem da qualidade pelo teste (*“quality-by-testing”*) tradicionalmente utilizada pelo setor farmacêutico (PATEL & CHOTAI, 2008).

No sistema denominado *“quality-by-testing”*, a qualidade do produto é assegurada pela análise das matérias-primas, processo de fabricação do ativo, processo de fabricação do medicamento invariável, controle em processo e análise do produto terminado.

Particularmente, no sistema denominado “*quality-by-design*” a abordagem é sistemática, científica, proativa e baseada nos riscos para o desenvolvimento farmacêutico que se inicia, com objetivos predefinidos e ênfase no entendimento do processo e do produto. Isto significa projetar e desenvolver formulações e processos de fabricação para assegurar os objetivos de qualidade do produto que foram previamente definidos (LAWRENCE, 2008).

Em agosto de 2002, o FDA anunciou uma nova iniciativa e em setembro de 2004, publicou o relatório final do documento denominado Boas Práticas de Fabricação Farmacêuticas para o século XXI – uma abordagem baseada no risco (FDA, 2004). O documento teve como objetivo reestruturar a regulação da qualidade farmacêutica, desenvolvendo um sistema regulatório do futuro para qualidade dos produtos. O documento é baseado nos princípios da análise de risco; em políticas e padrões com base científica; sistemas de qualidade integrados; cooperação internacional e na forte proteção à saúde pública.

De acordo com Patel & Chotai (2008), o futuro desejado para a fabricação de medicamentos poderia ser caracterizado pelos seguintes aspectos:

- qualidade do produto e desempenho atingidos e assegurados pelo desenho de um processo farmacêutico efetivo e eficiente;
- especificações baseadas em conhecimento sobre como a formulação e o processo impactam o desempenho do produto;
- garantia da qualidade contínua em tempo real;
- políticas regulatórias e procedimentos adaptados para reconhecer o nível de conhecimento científico que suportam as aplicações do produto, validação de processo e capacidade de processo;
- avaliação regulatória minuciosa baseada em riscos, que relaciona o nível de entendimento científico de como a formulação e os fatores relacionados ao processo de fabricação afetam a qualidade do produto e o desempenho e a capacidade do processo e estratégias para prevenir a produção de um produto de má qualidade.

Apesar da importância do mercado norte-americano, uma mudança desta magnitude seria impossível sem a coordenação com outros mercados, ou seja, sem a cooperação internacional, que é um dos princípios em que está baseada a reestruturação. Esta cooperação ocorreu no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização (BOTET, 2008).

Segundo Moretto (2008), as mais profundas alterações que estão sendo introduzidas nas Boas Práticas de Fabricação tomam por base os documentos ICH Q8, ICH Q9 e ICH Q10, da Conferência Internacional de Harmonização, que gradualmente constituirão as bases para uma harmonização universal.

A Conferência Internacional em Harmonização é um projeto em que participam autoridades regulatórias da Europa, Japão e Estados Unidos, bem como expertos da indústria farmacêutica das três regiões para discutir aspectos técnicos e científicos do registro de produtos. A proposta é fazer recomendações visando uma harmonização na interpretação e aplicação de guias técnicos e requisitos para registro de produtos nas três regiões.

Durante uma reunião ocorrida em Bruxelas no ano de 2003, os expertos da ICH acordaram uma nova visão de qualidade: “Desenvolver um sistema de qualidade farmacêutico harmonizado, aplicável a todo o ciclo de vida do produto, com ênfase em uma abordagem integrada de gerenciamento de risco e ciência”. Isto culminou com a publicação dos seguintes guias: ICH Q8 (Desenvolvimento Farmacêutico), ICH Q9 (Gerenciamento de risco) e ICH Q10 (Sistema da Qualidade Farmacêutica). Os três guias são complementares e propiciam a avaliação do produto durante todo o seu ciclo de vida.

O ciclo de vida de um produto é considerado o conjunto de etapas da vida de um produto, desde o seu desenvolvimento inicial, passando por seu período de produção e de comercialização até a sua descontinuação (ICH Q8, 2008).

O guia ICH Q8 trata do Desenvolvimento Farmacêutico, que tem como objetivo projetar um produto de qualidade e desenvolver um processo produtivo que forneça produto com o desempenho pretendido, de forma consistente. O conhecimento e as informações obtidas durante os estudos de desenvolvimento

fornecem um entendimento científico que suporta o estabelecimento das especificações e de uma combinação de variáveis e parâmetros de processo que conduzem à garantia da qualidade do produto. As informações dos estudos de desenvolvimento podem ser a base para o gerenciamento de risco da qualidade.

Por sua vez, o guia ICH Q9 (2005) trata do Gerenciamento de Risco da Qualidade partindo do pressuposto que a qualidade do produto deve ser mantida durante todo o seu ciclo de vida. Desta forma, os atributos que são importantes para a qualidade dos medicamentos devem permanecer consistentes com aqueles estabelecidos e utilizados nos estudos clínicos. Um efetivo gerenciamento de risco pode assegurar a qualidade de um produto por fornecer meios para identificar e controlar problemas de qualidade potenciais durante o desenvolvimento e fabricação.

Finalmente, o guia ICH Q10 (2008) descreve um modelo para um sistema efetivo de gestão da qualidade na indústria farmacêutica que pode ser implementado nos diferentes estágios do ciclo de vida de um produto. Os objetivos das diretrizes estabelecidas pelo ICH Q10 são: obter um produto de qualidade; estabelecer e manter um estado de controle; facilitar a melhoria contínua.

De acordo com a filosofia vigente no século XXI, a qualidade deve ser primeiro desenhada (no produto, processo e no controle) para poder depois ser fabricada e controlada.

Esta nova visão ou paradigma considera os medicamentos durante todo o seu ciclo de vida, isto é, iniciando desde a fase de desenvolvimento, durante a fase de transferência de tecnologia até a rotina de fabricação, colocando ênfase em um melhor entendimento do produto e do processo.

O objetivo da Qualidade obtida por intermédio do desenho é oferecer um produto capaz de satisfazer as necessidades dos pacientes frente aos requisitos previamente especificados. A fabricação deve seguir um processo no qual as etapas e operações possuam base científica, ou seja, foi estudado para verificar que são as mais adequadas para a obtenção do produto desenhado e estão caracterizadas por parâmetros mensuráveis e controláveis. A análise de riscos permite identificar

aqueles aspectos que representam um risco significativo para a qualidade dos produtos, com a finalidade de estabelecer mecanismos de monitorização e controle (BOTET, 2008).

Ainda segundo Botet (2008), os seguintes elementos representam um sistema moderno de qualidade farmacêutica, de acordo com as diretrizes desenvolvidas no guia ICH Q10. Em conjunto, estes elementos permitem garantir a qualidade de um produto e melhorá-la ao longo do tempo.

- a) Desenho do produto – o produto deve ser corretamente desenhado e cientificamente caracterizado, de acordo com as diretrizes do guia ICH Q8. Por meio do conhecimento amplo do produto e de suas propriedades é que este poderá ser adequadamente controlado. Isto se denomina “espaço de desenho”.
- b) Desenho do processo – dispendo de um produto cientificamente conhecido, poderá ser desenvolvido um processo de fabricação no qual se obtenha um produto que mantenha consistentemente suas especificações ou seja, dentro do seu espaço de desenho. Nesta etapa são identificados indicadores críticos para o controle em processo. A análise de riscos é necessária para reconhecer seus pontos críticos e definir a estratégia de monitoramento e controle. O objetivo desta etapa é garantir que as etapas do processo ocorrem corretamente e que o produto satisfaz as especificações.
- c) Transferência – etapa de passagem do conhecimento sobre o produto desde o laboratório de desenvolvimento até a planta de fabricação. Este elemento proporciona informações úteis que serão utilizadas posteriormente no controle em processo.
- d) Qualificação/Validação – a qualificação de equipamentos e instalações e a validação de processos encontram-se no alvo das mudanças atuais. Ambas propõem a comprovação, mediante ensaios, que equipamentos e instalações funcionam corretamente e que os processos de produção obtêm os resultados previstos. Porém, a experiência demonstra que por si só não permitem garantir estes objetivos. Isto posto, não deveriam ser vistas com a finalidade de assegurar o controle do sistema, mas como um

instrumento para ter equipamentos e processos em estado de controle. A validação deve ser estendida por todo o ciclo de vida de um produto. Não se completa porque com o passar do tempo, ocorre o acúmulo de mais informações sobre o produto, o que permite melhorar o seu controle. A informação reunida durante a qualificação/validação deverá constituir a base para avaliação da variabilidade do processo, pois identifica os pontos críticos e etapas de controle do mesmo. A validação de processos é entendida normalmente como a verificação de que o processo desenhado funciona adequadamente e permite obter um produto capaz de satisfazer suas especificações.

- e) Controle de mudanças – as mudanças devem ser conhecidas, registradas e realizadas. Isto deve ocorrer de forma controlada para que o estado de controle estabelecido pelo sistema de qualidade dos processos não seja comprometido. O controle de mudanças tem um papel fundamental na avaliação, aprovação e implementação das mudanças derivadas da avaliação do processo e da melhoria contínua. Devem ser avaliadas utilizando o enfoque da análise de riscos.
- f) Controle de processos – na etapa de desenho do processo são definidos os pontos críticos de controle e estabelecidos para eles, parâmetros e procedimentos de controle. O objetivo é atingir um controle total do processo em tempo real. A diretriz ICH Q10 indica que este controle deveria estar baseado em análise de riscos; dispor de ferramentas para a medida e análise dos parâmetros e atributos; analisar os parâmetros e atributos de controle identificados na análise de riscos para controlar o processo (mantê-lo em estado de controle).
- g) Ações corretivas e preventivas – procedimento a ser seguido em caso de ocorrência de desvios e/ou não-conformidades. Inclui as fases de identificação do problema, como por exemplo: reclamações, devoluções, recolhimento, desvios, auditorias, inspeções e estudos de tendências. Por outro lado, a avaliação do problema ocorre por intermédio da análise de riscos, investigação, planejamento e implementação das ações e acompanhamento.
- h) Avaliação do processo – ainda que um processo tenha sido bem desenhado, validado e controlado de forma contínua, existe o risco de que

sejam produzidas alterações imperceptíveis e perda do estado de controle. A diretriz ICH Q10 indica que este estado de controle deve estar baseado em análise de riscos. Além disso, deve identificar fontes de variação que afetem a execução do processo e a qualidade do produto para a sua melhoria contínua. Inclui ainda, avaliações sobre a qualidade do produto tanto de fontes internas como externas, como por exemplo as reclamações e desvios. Proporciona também a compreensão do processo. Além da avaliação dos dados que são revisados durante a liberação do lote, dispõe-se das revisões de produto e análise de tendências.

- i) Controle do sistema – a qualidade dos produtos fabricados dentro de um ambiente de qualidade depende da eficiência do sistema de qualidade. Para avaliar e efetuar as correções e melhoras necessárias, utilizam-se os resultados obtidos das auto-inspeções e as revisões do sistema de qualidade. A Direção da organização é responsável por assegurar a adequação e efetividade continuada do sistema de qualidade. Avalia-se periodicamente as informações derivadas dos elementos do sistema de qualidade e realizam-se auditorias periódicas do sistema de qualidade. O objetivo é avaliar o funcionamento do referido sistema e propor ações corretivas e de melhoria.

Todos os elementos elencados acima proporcionam informações suscetíveis de conduzir a melhorias contínuas no sistema de qualidade da empresa.

Desde o início dos anos noventa, a OMS tem participado como instituição observadora junto à ICH, atuando como elo de ligação entre os países que participam da ICH e os demais Estados Parte vinculados à OMS (MORETTO, 2008). Isto pode agregar esforços para a difusão de informações, contribuindo para a harmonização.

O 42º Relatório do Comitê de Expertos em Especificações para Preparações Farmacêuticas da OMS publicado em 2008 faz menção à publicação dos guias do ICH Q8, Q9 e Q10. O Comitê recomenda a continuidade do monitoramento do desenvolvimento dos tópicos da qualidade da ICH, de forma a auxiliá-lo na formulação de uma estratégia para futuras alterações nas diretrizes de BPF publicadas pela OMS.

Foi apontado pelo Comitê que a adoção dos princípios do ICH Q8 a Q10 não teriam condições de serem facilmente adotados em pequenas e médias empresas.

O Comitê concluiu no seu 42º Relatório que o ICH Q8 a Q10 são ferramentas úteis, mas que não seriam adotados em documentos similares da OMS no momento. Foram considerados princípios complexos e portanto de difícil aplicação em países que não fazem parte da ICH. De qualquer forma, o comitê recomendou que a OMS acompanhe os novos desenvolvimentos na área para subsidiar futuras alterações nos guias de BPF por ela publicados.

Finalmente, cabe destacar a recomendação de revisão e atualização do guia da OMS sobre Análise de Risco e Pontos Críticos de Controle (ARPC). Foi sugerida a revisão do texto principal de BPF visando a inclusão de um sistema de gerenciamento de risco e o desenvolvimento de um documento que contemple explicações relacionadas a Ações Preventivas e Corretivas (CAPA). Enfatizou-se a necessidade de condução apropriada das investigações, visando dar sustentabilidade ao processo de investigação de desvios.

### **6.3. Perspectivas**

Nos últimos quinze anos houve uma grande evolução no que se refere à regulamentação, atendimento às Boas Práticas de Fabricação pela indústria farmacêutica instalada no território nacional e ainda, na capacidade de fiscalização dessas empresas.

Conforme salientou Moretto (2008), as Boas Práticas estariam agora sofrendo uma transformação radical, com gradual substituição do modelo ainda existente na maioria dos países, que pressupõe a qualidade baseada no teste.

A metodologia de análise de riscos foi implantada nos países desenvolvidos no início desta década, tendo sido incorporada pela OMS no 37º Relatório, de 2003. Este recurso permitiu aprimorar o entendimento sobre os pontos críticos do processo de fabricação.



A regulamentação vigente nos países que fazem parte da ICH (Japão, Estados Unidos e países da Europa) já incorporou os princípios estabelecidos pelos guias ICH Q8, Q9 e Q10. Estes princípios consideram que o alcance da qualidade do medicamento ocorre por intermédio de um sistema de qualidade aplicado em todo o ciclo de vida do produto. O início do ciclo ocorre com os estudos de projeto e desenvolvimento e a finalização com a descontinuidade da comercialização.

Diante desse novo contexto, pretende-se discutir neste tópico, quais seriam as perspectivas das empresas instaladas no território nacional, em especial as caracterizadas como de capital nacional, considerando as tendências mundiais referentes às Boas Práticas de Fabricação discutidas no tópico anterior e a realidade nacional. Serão enfocados aspectos referentes à situação brasileira em relação ao mercado internacional e aspectos relacionados ao desenvolvimento tecnológico e à competitividade.

O Brasil tem um parque industrial diversificado e um mercado farmacêutico doméstico formado por empresas nacionais, multinacionais e públicas. O mercado brasileiro ainda está focado em produtos de baixo valor agregado (SENNES, 2008).

O país é forte importador de matérias-primas e produtos químicos para a indústria farmacêutica e um exportador de baixo desempenho. Importa-se matéria-prima, agrega-se valor de maneira pouco competitiva e vende-se para o mercado interno. O processo de inovação, ainda pouco desenvolvido no país, está relacionado a esse fato (SENNES, 2008).

Segundo Frenkel et al. (1978 apud GADELHA et. al., 2003), a produção de medicamentos envolve quatro estágios principais: (1) pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos; (2) produção industrial de fármacos; (3) formulação e processamento final de medicamentos; e (4) comercialização e distribuição.

As empresas de capital transnacional, localizadas no Brasil, tendem a concentrar as suas atividades principalmente na produção de medicamentos e na sua comercialização (estágios 3 e 4 da cadeia farmacêutica). Por outro lado, concentram as atividades de P&D na produção de intermediários de síntese e fármacos (estágios 1 e 2 da cadeia farmacêutica) nos seus países de origem

(BARBOSA et. al., 2007). De acordo com Frenkel et al. (1978 apud GADELHA et. al., 2003), as indústrias nacionais também concentram suas atividades em formulação e processamento final de medicamentos, além da comercialização e distribuição. Este cenário é desfavorável ao país, considerando a necessidade do desenvolvimento dos estágios 1 e 2 da cadeia farmacêutica, que estimula o aumento de valor agregado às tecnologias de saúde desenvolvidas no Brasil em face das necessidades internas.

Segundo Gadelha et. al. (2003), o desenvolvimento tecnológico no Brasil é mínimo e está restrito a poucas empresas nacionais de capital privado e a algumas organizações públicas, embora exista uma razoável infra-estrutura científica disponível. É urgente a necessidade de fomentar iniciativas que visem uma alteração da situação atual propiciando a construção de um modelo que contemple os dois primeiros estágios da cadeia. Isto poderá minimizar a influência internacional na escolha para utilização de medicamentos como recurso terapêutico.

De acordo com Callegari (2000 apud GADELHA et. al., 2003), apesar dos bons resultados apresentados pela indústria farmacêutica em termos de margem de lucro, as empresas instaladas no País, estrangeiras ou nacionais, não realizam atividades de P&D tecnológico. Conforme Quental et. al. (2001 apud GADELHA et. al., 2003), na maior parte das vezes, as empresas instaladas no Brasil, não produzem o fármaco, limitando-se a formular e embalar medicamentos. Assim, pode-se inferir que os gastos com as atividades de P&D são inferiores ao necessário para a mudança da realidade de dependência tecnológica. Isto posto, tal alteração poderá ser construída através da consolidação da indústria farmoquímica por intermédio do desenvolvimento da capacidade de produção de fármacos e intermediários de síntese. Neste sentido poderá ocorrer uma alteração na perspectiva estrita de assimilação e transferência de conhecimento, para uma realidade de geração.

Os medicamentos novos são produzidos pelas empresas de capital transnacional. Por sua vez, os genéricos e similares possuem uma participação elevada nas empresas de capital nacional, embora a participação das estrangeiras seja crescente no caso dos genéricos (BARBOSA et. al., 2007). A disponibilização de novos recursos terapêuticos com ênfase nas novas tecnologias em saúde é uma realidade. Observa-se um estímulo quanto a sua incorporação ao sistema de saúde.

Assim sendo, inúmeros medicamentos e serviços são introduzidos no cotidiano dos cidadãos, recursos estes que na grande maioria das vezes são desenvolvidos pelas empresas de capital transnacional e importados na sua forma final pelo Brasil. Isto corrobora para um cenário de dependência tecnológica e não contempla por exemplo, doenças características do País, ditas negligenciadas.

De acordo com o estudo elaborado pela Organização Mundial do Comércio (OMC), de 2005, 90% das exportações e mais de 80% das importações mundiais estão concentradas em Europa, Estados Unidos e Japão. Esses são mercados cada vez mais dinâmicos e o Brasil ainda se posiciona muito marginalmente. Entre as razões básicas apontadas para explicar esse deslocamento de países com as características do Brasil e para essa centralidade dos países mais ricos, está a Pesquisa e Desenvolvimento (SENNES, 2008).

O novo modelo referente aos sistemas da qualidade que vem sendo introduzido nos países mais desenvolvidos e que tomam por base as diretrizes estabelecidas pela Conferência Internacional de Harmonização nos guias ICH 8, 9 e 10 apresentaria restrições quanto à sua utilização no Brasil. Entre os principais fatores está o fato de que no Brasil as atividades de pesquisa e desenvolvimento são ainda bastante incipientes, o que inviabilizaria a um curto e até médio prazo o atendimento aos objetivos propostos no guia ICH Q8. Além disso, ainda não houve a introdução na regulamentação técnica brasileira dos princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade, previstos no guia ICH Q9 e também nas diretrizes da OMS. O atendimento aos guias ICH Q8 e Q9 constituem-se em bases para o atendimento do guia ICH Q10, que estabelece um modelo de sistema de gestão da qualidade que envolve os diferentes estágios do ciclo de vida de um produto.

As regras de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos no Brasil estão voltadas para o sistema denominado internacionalmente como “*quality-by-testing*”, baseado na análise de matérias-primas, controles em processo e análise do produto terminado. Conforme discutido anteriormente, até mesmo o quesito validação, que pressupõe a avaliação de apenas três lotes consecutivos de produção como forma de demonstrar consistência do processo produtivo, ainda não se encontra efetivamente implementado no país. Pode-se dizer que uma boa parte das empresas encontra-se em processo de adequação a este item. Desta forma, uma

prospecção para o modelo “*quality-by-design*” pressupõe a superação de desafios, tendo em vista a complexidade de entendimento de um modelo pelo desenho em contrapartida da facilidade do entendimento pelo teste.

Segundo Barbosa et. al. (2007), a inovação é um processo altamente complexo e passou a ocupar o cerne das políticas industriais contemporâneas. A inovação contribui para o desenvolvimento econômico e social de um país ou região, e tornou-se um requisito fundamental para a sobrevivência e sustentabilidade das empresas.

A competição na indústria farmacêutica está baseada na diferenciação do produto, calcada no investimento continuado e de grande porte em atividades de P&D e de *marketing*. As atividades de P&D envolvem desde a busca e seleção de novos fármacos, o seu desenvolvimento em escala laboratorial e posterior ampliação até a realização de testes pré-clínicos e clínicos. Estes ensaios incluem a avaliação da eficácia, toxicidade, efeitos colaterais, interações com outras substâncias, entre outros, que requerem uma estrutura de controle de qualidade e logística bastante complexa. Trata-se de um setor baseado em ciência, cuja principal fonte de inovação e diferenciação dos produtos resulta de novos conhecimentos gerados a partir da infra-estrutura de ciência e tecnologia (C&T) e das atividades de P&D das empresas (GADELHA et. al. 2003).

Segundo Gadelha (2004), a globalização tem acarretado um padrão assimétrico de inserção internacional. De um lado, as exportações do país vêm se destinando de forma progressiva para mercados pouco dinâmicos como os da América Latina. De outro lado, as importações vêm crescendo rapidamente, decorrente da alta competitividade baseada nas inovações das empresas localizadas nas regiões desenvolvidas e de suas estratégias de configuração global. Ou seja, a abertura comercial e a ausência de mecanismos indutores de política industrial têm se mostrado extremamente danosas para a evolução do complexo da saúde, cuja competitividade apresentou uma trajetória visivelmente desfavorável.

Vários esforços têm sido envidados pelo Governo Brasileiro no sentido de incentivar o desenvolvimento da cadeia produtiva farmacêutica no país.

A partir de 2001, foram abertos pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), dois programas de apoio às atividades da indústria farmacêutica de medicamentos genéricos: apoio à produção e registro de medicamentos e apoio à importação de equipamentos. As empresas nacionais foram as principais beneficiadas com as linhas de financiamento do BNDES. Do ponto de vista da política tecnológica, ocorreu a montagem de toda uma infraestrutura de pesquisa e serviços tecnológicos para apoio à indústria farmacêutica. Houve capacitação de instituições públicas e privadas para a realização de ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência, embora ainda existam fragilidades em algumas áreas (QUENTAL et. al., 2007).

O Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica (Profarma) foi iniciado em maio de 2003, após discussões com as empresas do setor, no âmbito do Fórum de Competitividade da Cadeia Farmacêutica. O Profarma tem como objetivos: incentivar a produção de medicamentos de uso humano e seus insumos no País; melhorar os padrões de qualidade dos medicamentos produzidos, provendo a sua adequação aos padrões regulatórios; permitir a redução de déficit comercial da cadeia produtiva; aumentar a competitividade da empresa de capital nacional, por meio de atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação ou pelo fortalecimento da sua posição econômica, financeira e comercial (BARBOSA et. al., 2007).

A Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), lançada em novembro de 2004, consiste em um plano de ação do Governo Federal que tem como objetivo o aumento da eficiência da estrutura produtiva, aumento da capacidade de inovação das empresas brasileiras e expansão das exportações. A Política incorporou segmentos-chave do complexo industrial da saúde e a indústria farmacêutica foi selecionada como uma das quatro opções estratégicas relacionadas às áreas de elevado dinamismo e intensidade de conhecimentos. Esta política implicou na mobilização de instrumentos importantes de financiamento e de outras iniciativas relacionadas aos investimentos públicos em medicamentos e hemoderivados (GADELHA, 2006).

A “Lei de Inovação” (Lei 10.973, de 02 de dezembro de 2004), priorizou setores intensivos em tecnologia na Política Industrial, Tecnológica e de Comércio

Exterior (PITCE). O objetivo da Lei de Inovação foi o de fomentar uma cultura da inovação no Brasil, por meio da aproximação dos diferentes atores envolvidos no processo de inovação ou pela estimulação da criação de empresas que tenham como propósito desenvolver pesquisas tecnológicas. De acordo com a avaliação de representantes da indústria farmacêutica, o impacto da Lei da Inovação para o setor produtivo não acontecerá no curto prazo, tendo em vista a atividade de pesquisa demandar um longo tempo para a sua execução (BARBOSA et. al., 2007).

Segundo Quental et. al. (2007), o desenvolvimento da capacidade produtiva de medicamentos genéricos poderia se constituir parte de uma estratégia para consolidar no país uma base produtiva sólida de empresas nacionais. Estas empresas, ao adquirirem porte e competitividade, poderiam se qualificar para a realização de atividades mais densas do ponto de vista tecnológico, passando a investir tanto na produção de fármacos e outras matérias-primas, quanto na realização de atividades de P&D.

Uma indústria de genéricos consolidada poderia ser uma condição para o estabelecimento de uma produção nacional de fármacos, segmento priorizado pela atual política industrial. Mas, embora necessário, o incentivo aos genéricos, por si só, não incentiva os fármacos, uma vez que segundo Quental et. al. (2007), as empresas de capital nacional de genéricos não se dispõem a entrar no segmento de atividades de P&D voltadas para o desenvolvimento de novas moléculas, o ponto chave no processo de competição da indústria farmacêutica.

## **7. CONCLUSÃO**

a) As Boas Práticas de Fabricação constituem parte do Sistema de Garantia da Qualidade, que visa assegurar consistência e controle aos medicamentos produzidos com base em critérios previamente estabelecidos.

b) O Brasil iniciou efetivamente o processo de atendimento às recomendações da Organização Mundial de Saúde sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos em 1995, com a publicação da Portaria SVS/MS 16/95. Existiu uma lacuna de aproximadamente vinte e seis anos ou quase três décadas em relação à publicação das primeiras diretrizes da OMS sobre o assunto, ocorrida em 1969. Após este período, percebeu-se a tentativa de acompanhamento dos regulamentos internacionais.

c) A legislação sobre BPF que está vigente no Brasil é a Resolução RDC nº 210/03. Apresenta uma flexibilização em relação ao 32º Relatório da OMS, de 1992, especialmente nos aspectos referentes à validação de processos produtivos.

d) Em 2009, foi publicada a Consulta Pública nº 03, com vistas a uma nova revisão das normas de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de forma a atender às diretrizes estabelecidas pela OMS no ano de 2003.

e) Ocorreu um descompasso de tempo entre as publicações da OMS e a internalização das mesmas no Brasil nos últimos quatorze anos. Houve um expressivo desenvolvimento do parque farmacêutico instalado no país no que se refere ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Fato semelhante foi percebido no processo de regulamentação técnica e capacidade do Estado em realizar as inspeções.

f) Considerando a complexidade com que os requisitos de BPF são abordados pelos países desenvolvidos, pode-se antever a necessidade de ampliação dos incentivos ao desenvolvimento da cadeia produtiva farmacêutica no país e rediscussão num curto ou médio prazo do processo de inspeção e regulamentação sanitária. Um dos pontos chave do processo de discussão deveria ser o modelo mais adequado para o Brasil para assegurar a qualidade dos medicamentos, em consonância ao contexto internacional. Manutenção do sistema da qualidade pelo teste (*“quality-by-testing”*)

ou alteração do mesmo em direção à abordagem da qualidade pelo desenho (“*quality-by-design*”) e os impactos decorrentes da adoção de um ou outro modelo.

g) Avaliando a situação atual, percebe-se que haveria dificuldades de acompanhamento e implementação, pelas empresas e autoridades regulatórias brasileiras, das tendências regulatórias anteriormente discutidas.

h) O rápido desenvolvimento tecnológico, a integração dos sistemas econômico e produtivo, bem como o aumento nos níveis de comércio internacional, pressupõem a necessidade de uma harmonização entre os procedimentos e sistemas de avaliação da conformidade.

i) Normas e Guias Internacionais estão sendo cada vez mais aceitos como um mecanismo eficaz de melhorar a competição e eliminar barreiras técnicas ao comércio. Contudo, o uso de práticas internacionais harmonizadas está menos desenvolvido na área de avaliação da conformidade, onde diferentes práticas e abordagens persistem.

j) Os grandes exportadores mundiais também são os grandes importadores e tais atividades estão concentradas na Europa, Estados Unidos e Japão, países que são signatários da Conferência Internacional de Harmonização e já incorporaram em sua regulamentação técnica as diretrizes do ICH Q8, Q9 e Q10. O não acompanhamento de tais diretrizes por países que pretendem comercializar medicamentos para aquelas regiões poderá constituir uma barreira sanitária, dificultando as atividades de exportação e desequilibrando cada vez mais a balança comercial brasileira.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Guias Relacionados à Garantia de Qualidade**. Brasília, 2006. 61p. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/inspecao/guias\\_qualidade.pdf](http://www.anvisa.gov.br/inspecao/guias_qualidade.pdf)>. Acesso em: 27 jul. 2009.

BARBOSA, Alexandre Freitas et. al. **Avaliação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior para o setor Farmacêutico**. São Paulo: Febráfarma Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica, 2007. 110p. Disponível em <<http://www.febráfarma.org.br>>. Acesso em: 12 jun. 2009.

BERMUDEZ, Jorge Antônio Zepeda. **Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade**. São Paulo: Hucitec / Sobravime, 1995. 204p.

BOTET, Jordi. **El Sistema de Calidad Farmacéutica del Siglo XXI**. São Paulo: RCN Editora, 2008. 87p.

BRANDÃO, Antônio Celso da Costa. **Histórico GMP e Indústria Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Fiocruz, [200-]. 62 diapositivos: color. Disponível em <<http://www.boaspraticasfarmaceuticas.com.br/includes/Argentina.ppt>>. Acesso em: 13 jan. 2009.

BRASIL. Consulta Pública nº 03, de 13 de janeiro de 2009. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de fevereiro de 2009.

BRASIL. Decreto nº 79094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 07 de janeiro de 1977.

BRASIL. Lei nº 10973, de 02 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de dezembro de 2004.

BRASIL. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de setembro de 1976.

BRASIL. Portaria SNVS/MS nº 14, de 08 de outubro de 1981. Institui um roteiro para inspeção na indústria farmacêutica. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de outubro de 1981.

BRASIL. Portaria SVS/MS nº 16, de 06 de março de 1995. Determina a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo "GUIA DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS" aprovado na 28ª Assembléia Mundial de Saúde em maio de 1975. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de março de 1995.

BRASIL. Portaria SVS/MS nº 17, de 03 de março de 1995. Institui o Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas – PNIFF. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de março de 1995.

BRASIL. Resolução RDC nº 134, de 13 de julho de 2001. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de julho de 2001.

BRASIL. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de agosto de 2003.

BRASIL. Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 01 de agosto de 2005.

CHACRA, Nádya Araci Bou. **Evolução dos padrões de qualidade sanitária de medicamentos e cosméticos.** [200-] Disponível em <[http://www.sbcc.com.br/revistas\\_pdfs/ed%2008/08Atualizacao\\_EvolucaoPadroesQualidade.pdf](http://www.sbcc.com.br/revistas_pdfs/ed%2008/08Atualizacao_EvolucaoPadroesQualidade.pdf)>. Acesso em: 05 set. 2009.

D'LEON, L.F.P. & HERNÁNDEZ, A.R. **Boas Práticas de Fabricação Vigentes (BPFV) – Análise Comparativa de Normas de Alguns Países.** Boas Práticas de Fabricação Vigentes – Inspeção e Auditoria, Curso Teórico-Prático, Módulo 4, 1 Ed. Português. Brasília: OPAS, 1994.

EMEA. **Good manufacturing practice (GMP) Guidelines.** Eudralex vol. 04. Disponível em:

<[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm)>. Acesso em: 23 jul. 2009.

FDA. **Food and Drug Legislation - The Story Behind the Law.** [19--]. Disponível em: <[www.fda.gov](http://www.fda.gov)>. Acesso em: 10 jan. 2009.

FDA. **Guidelines on General Principles of Process Validation.** May, 1987. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124720.htm>>. Acesso em: 28 jul. 2009.

FDA. **Pharmaceutical CGMPs for the 21st century: a risk-based approach - final report.** 2004. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/CGMP%20report%20final04.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2009.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois et. al. Saúde e Inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, jan-fev. 2003.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois. Complexo Industrial da Saúde: desafios para uma política de inovação e desenvolvimento. In: GUIMARÃES, Reinaldo; ÂNGULO-TUESTA, Antônia. (Org.). **Saúde no Brasil: Contribuições para a Agenda de Prioridades de Pesquisa.** 1. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004, p. 275-301.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.40, ago. 2006.

ICH. **Pharmaceutical Development Q8(R1).** 2008. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2009.

ICH. **Pharmaceutical Quality System Q10.** 2008. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2009.

ICH. **Quality Risk Management Q9.** 2005. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4986.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2009.

LAWRENCE, X. Yu. Pharmaceutical Quality by Design: product and process development, understanding, and control. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 4, p. 781-791, abril 2008.

Lucchese, Geraldo. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. [Doutorado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2001. 329 p. Disponível em <<http://portalteses.iciet.fiocruz.br>>. Acesso em: 07 set. 2009.

MELO, Maria Goretti Martins de. **Vigilância Sanitária de Medicamentos**. [199-]. Disponível em <<http://www.farmacia.ufmg.br/cespmed/text6.htm>>. Acesso em: 28 jul. 2009.

MORETTO, Lauro D. GMP através do mundo: Origem, evolução e agentes promotores de processos de harmonização. **Fármacos & Medicamentos**, n. 52, p. 14-23, mai – jun. 2008.

PATEL, K.T.; CHOTAI, N.P. Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review. **Pharmazie**, 63 (4), p. 251-255, 2008.

PIC/S. **PIC/S Guides**. PE 009-8. Genebra, 2009. Disponível em <<http://www.picscheme.org/publication.php?p=guides>>. Acesso em: 23 jul. 2009.

QUENTAL, Cristiane et. al. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciências & Saúde Coletiva**, 13 (Sup), p. 619-628, 2008.

SENNES, Ricardo. O ambiente regulatório e o crescimento técnico-científico e econômico do País. In: SEMINÁRIO POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS, 2008, Brasília. **Buscando uma política de medicamentos para o Brasil**. São Paulo: Febrapharma, 2008. 96p. p. 15-22

SILVA, Maurícia Daniella Guimarães Belo Mota. **PNIFF: Programa Nacional de Inspeções em Indústrias Farmacêuticas e Farmoquímicas – História das Inspeções**. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2007. 27p. Disponível em <[http://www.afdf.com.br/portal/files/Trabalhos\\_academicos/PNIFF\\_PROGRAMA\\_NACIONAL\\_DE\\_INSPECAO\\_EM%20INDUSTRIA.doc](http://www.afdf.com.br/portal/files/Trabalhos_academicos/PNIFF_PROGRAMA_NACIONAL_DE_INSPECAO_EM%20INDUSTRIA.doc)>. Acesso em: 07 set. 2009.

SWANN, John P. The 1941 Sulfathiazole Disaster and the Birth of Good Manufacturing Practices. **PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology**, v. 53, n. 3, p. 148-153, 1999.

WHO. **Technical Report Series nº 249**. Genebra: WHO, 1962.

WHO. **Technical Report Series nº 418**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 22º Relatório. Genebra: WHO, 1969.

WHO. **Technical Report Series nº 823**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 32º Relatório. Genebra: WHO, 1992. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_823.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_823.pdf)>. Acesso em: 13 jan. 2009.

WHO. **Technical Report Series nº 834**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 33º Relatório. Genebra: WHO, 1993. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_834.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_834.pdf)>. Acesso em: 23 jul. 2009.

WHO. **Technical Report Series nº 863**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 34º Relatório. Genebra: WHO, 1996. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_863\\_\(p1-p98\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_863_(p1-p98).pdf)>. Acesso em: 13 jan. 2009.

WHO. **Technical Report Series nº 902**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 36º Relatório. Genebra: WHO, 2002. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_902.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_902.pdf)>. Acesso em: 23 jul. 2009.

WHO. **Technical Report Series nº 908**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 37º Relatório. Genebra: WHO, 2003. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_908.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf)>. Acesso em: 15 jan. 2009.

WHO. **Technical Report Series nº 929**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 39º Relatório. Genebra: WHO, 2005. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_929\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf)>. Acesso em: 23 jul. 2009.

WHO. **Technical Report Series nº 937**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 40º Relatório. Genebra: WHO, 2006. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf)>. Acesso em: 23 jul. 2009.

WHO. **Technical Report Series nº 948**. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 42º Relatório. Genebra: WHO, 2008. Disponível em <[http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO\\_TRS\\_948\\_PharmPrep.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_948_PharmPrep.pdf)>. Acesso em: 10 jan. 2009.

WHO. Twenty-eighth World Health Assembly (WHA 28.65). Genebra, 1975.

## 9. GLOSSÁRIO

*Amostra de retenção* - amostra de matérias-primas e de produtos terminados conservados pelo fabricante, devidamente identificada, por um período definido após a data de vencimento do produto terminado. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro das unidades requeridas para efetuar todas as análises previstas em compêndios oficiais.

*Área* – espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas.

*Área limpa* – área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior.

*Auto-inspeção* – inspeção realizada pelo próprio fabricante para verificar o seu grau de cumprimento com as Boas Práticas de Fabricação em todos os aspectos de produção e controle de qualidade.

*Boas Práticas de Fabricação (BPF)* – é 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.

*Capabilidade* – habilidade do processo para consistentemente cumprir com as suas especificações.

*Contaminação cruzada* – contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado com outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção.

*Data de reteste* - data estabelecida pelo fabricante, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando não foi estabelecido pelo fabricante do insumo o prazo de validade.

*Desvio de qualidade* - afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.

*Documentação de lote* - todos os documentos associados à fabricação de um lote de produto a granel ou produto terminado. Fornecem um histórico de cada lote de produto e de todas as circunstâncias pertinentes à qualidade do produto final.

*Especificação* - documento que descreve em detalhes os requisitos que os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação devem atender. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade.

*Fabricação* - todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.

*Garantia da Qualidade* – totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos.

*Pessoa autorizada* – pessoa responsável pela liberação dos produtos terminados para a venda.

*Pirrogênio* – componente de origem microbiana ou não que induz elevações de temperatura quando injetados em animais e no homem.

*Plano Mestre de Validação (PMV)* - o 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 informação sobre o programa de trabalho de validação do fabricante, define detalhes e cronograma para o trabalho a ser realizado, incluindo a definição de responsabilidades para a implementação do plano.

*Procedimento Operacional* - procedimento escrito e autorizado fornecendo instruções para realizar operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação; limpeza de instalações e controle ambiental;

amostragem e inspeção). Certos procedimentos podem ser usados para suplementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico.

*Processos críticos* – operações no processo de fabricação que podem causar variação na qualidade do medicamento.

*Protocolo de Validação* - documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação de um projeto específico, incluindo o cronograma, responsabilidades e os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo, procedimento de limpeza, metodologia analítica, sistema computadorizado ou parte destes para uso em rotina.

*Qualificação* – conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados, e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é freqüentemente uma parte da validação (o estágio inicial), mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo.

*Quarentena* - retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários ou produtos a granel ou terminados isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto se espera uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reprocessamento.

*Reanálise* - análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade.

*Relatório de Validação* - documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas para a melhoria dos processos e/ou equipamentos.

*Responsável Técnico* - a pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país.



*Soluções Parenterais de grande volume* - soluções estéreis destinadas à aplicação parenteral com um volume de 100ml ou mais acondicionadas em um mesmo recipiente.

*Validação* - ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados.

*Validação concorrente* - validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados para venda.

*Validação de limpeza* - evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dose, toxicologia e tamanho do equipamento.

*Validação de processo* - evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade.

*Validação prospectiva* - 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.

*Validação retrospectiva* - envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.