

MANUAL

Diretrizes da Indústria Farmacêutica

Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná



2012



MANUAL

Diretrizes da Indústria Farmacêutica

Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná

EXPEDIENTE

Publicação do Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná - DATA/2012

Diretoria

Presidente: Dra. Marisol Dominguez Muro

Vice-presidente: Dr. Dennis Armando Bertolini

Diretor Tesoureiro: Dr. Arnaldo Zubioli

Diretora Secretária Geral: Dra. Mirian Ramos Fiorentin

Redação e Revisão

Comissão de Indústria Farmacêutica do CRF/PR

Bruna Juliana Wanczinski

Claudia Vera Neidert

Élcio José Bunhak

Leticia Saifert Picoli

Nilice Maria Gabardo

Oswaldo Albuquerque Cavalcanti

Silvane Guzzi

Revisão Final

Jackson Rapkiewicz - Farmacêutico do CIM CRF-PR

Ana Cristina Bruno - Jornalista do CRF-PR

Edição e Coordenação

Conselho Regional de Farmácia do Paraná

Tiragem - 2.200

Diagramação

Michelly M. T. Lemes Trevisan - Designer

2012

Apresentação

O Conselho Regional de Farmácia do Paraná comprometido com a valorização do profissional farmacêutico cria várias comissões para dar subsídios aos profissionais farmacêuticos nas diversas áreas possíveis de sua atuação.

Um dos campos de atuação do farmacêutico é a indústria farmacêutica, podendo ter como atribuições desde a qualificação de fornecedores de matérias-primas para a produção de medicamentos até a etapa final que é a expedição dos produtos terminados.

A Comissão de Indústria Farmacêutica gestão 2012-2013 foi nomeada através da Portaria nº 1163/2012 e tem a satisfação de apresentar este Manual que objetiva orientar o profissional farmacêutico que atua e que pretende atuar na área de indústria farmacêutica.

O manual traz informações que busca difundir conhecimentos relacionados com a boas práticas de fabricação de medicamentos, para que a partir destas informações gerais, tanto a empresa quanto o profissional possam estar cientes de suas atribuições e responsabilidades. Outro objetivo deste manual é divulgar de maneira detalhada as diversas áreas de atuação do profissional dentro da indústria farmacêutica. Todavia, a comissão entende que esse material corresponde a um suporte que deve ser constantemente atualizado, melhorado, e gostaria de contar com a participação de todos os profissionais que atuam nessa área.

Sumário

■	Introdução	05
■	Definição	09
■	Industrialização de Medicamentos	17
	O Perfil do Profissional Farmacêutico na	
■	Indústria	19
	Atribuições do Profissional na Indústria	
■	Farmacêutica	22
	Boas Práticas de Fabricação e Controle na	
■	Indústria Farmacêutica	27
	Legislação que Regulamenta a Profissão e a	
■	Indústria	52
■	Considerações Finais	58
■	Referências Bibliográficas	59

Introdução

A busca do ser humano pela sobrevivência e adaptação as circunstâncias do seu ambiente, é algo que podemos considerar surpreendente e fabuloso. Neste contexto merece destacar a sua luta cotidiana por alternativas para vencer as naturais adversidades. Desde primórdios da existência desta espécie, o homem teve que superar as mais diversas e adversas situações. Dentre estas, merece nossa atenção, a incessante procura até os nossos dias atuais, pelo diagnóstico e cura das mais diversas patologias que podem e tem comprometido a sua sobrevivência.

Desde os primórdios da nossa existência, buscávamos recursos para tratar ferimentos decorrentes das adversidades e naturais enfermidades, empregando plantas e substâncias de origem animal. As primeiras civilizações deixaram registros que retratam os primeiros passos da habilidade humana resultado da sua curiosidade e início da aquisição do *conhecimento farmacoterapêutico*. Herança do desenvolvimento desta prática e do conhecimento está documentada nas primeiras organizações urbanas (antigas civilizações), todavia, muitas destas atividades tiveram seu desenvolvimento envolvendo crenças e ritos mágicos, que acompanham até os nossos dias atuais, alguns rituais de cura. Merece destacar que o exercício desta atividade *farmacoterapêutica*, sempre gerou contexto alicerçado no compromisso e responsabilidade, buscando incessantemente ofertar e aplicar a arte de curar, permitindo reconhecimento e mérito aqueles que exercem esta função.

A evolução do conhecimento humano nas ciências aliado ao domínio tecnológico, permitiram ao ser humano elevado salto, inovando a arte de curar. Todavia não podemos esquecer, que os princípios ativos continuam na maioria das vezes, apresentando suas características e propriedades físico-químicas limitantes para sua administração e sucesso terapêutico. Vale salientar que estas substâncias potencialmente apropriadas ao tratamento e cura das patologias, necessitam ser veiculados ao organismo humano. A fraca solubilidade nos meios biológicos, a elevada instabilidade de inúmeros ativos, tem forçosamente aberto espaço para valorização daqueles profissionais que buscam incessantemente romper as barreiras e limitações fisiológicas, garantindo o uso e aplicação do potencial terapêutico de novas e velhas conhecidas moléculas terapeuticamente consagradas.

Com o advento da biotecnologia novos desafios foram traçados, o profissional do fármaco e medicamento agora depara com maior demanda para gestão do seu conhecimento, uma vez que fármacos peptídeos, proteínas, contendo fragmentos de anticorpos, oligonucleotídeos, necessitam chegar intactos aos seus alvos terapêuticos. Membro do arsenal de excipientes farmacotécnico os polímeros naturais e sintéticos constituem ferramentas tecnológicas altamente especializadas no cumprimento desta excepcional tarefa farmacoterapêutica, ou seja, viabilizar a chegada do ativo, na concentração mínima necessária ao efeito terapêutico desejado, evitando a distribuição aleatória e decorrentes reações adversas.

A formulação constitui a ferramenta básica e essencial a transformação da substância ativa no medicamento propriamente dito. O profissional farmacêutico busca respeitando as particularidades dos fármacos viabilizar a forma farmacêutica mais apropriada e adequada as várias vias de administração.

Segundo Calixto (2008), a consolidação do processo de fabricação em escala industrial de medicamentos teve início com a descoberta da salicina ou ácido salicílico, analgésico e antitérmico, extraído da casca do Salgueiro (*Salix alba*), por Rafaele Piria em 1829. Em 1897, o laboratório farmacêutico alemão Bayer, realizou uma modificação estrutural no ácido salicílico originando o ácido acetilsalicílico (Aspirina) sendo o primeiro fármaco a ser sintetizado na história da indústria farmacêutica destinado a fabricação de sólidos orais (comprimidos).

Ainda de acordo com Calixto (2008), citam-se como grandes episódios que contribuíram para o fortalecimento da indústria farmacêutica: a descoberta do mecanismo de ação dos fármacos, e a teoria referente aos receptores farmacológicos, que desenvolveu grande parte dos fármacos no mercado atual. Sendo também relevante o grande impacto causado durante a segunda guerra mundial pela produção em escala industrial da penicilina (Alexander Fleming, 1928) pela Pfizer, salvando a vida de milhares de pessoas.

Posteriormente, ao ocorrido com os países desenvolvidos (séc. XIX), a indústria farmacêutica no Brasil teve origem e evolução no período compreendido entre os anos de 1890 e 1950.

As doenças infectocontagiosas, o quadro sanitário brasileiro decadente e os conhecimentos científicos da época, impulsionaram o estado brasileiro a fomentar os primeiros passos para o desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil.

O parque industrial farmacêutico brasileiro sempre teve como característica essencial atividade denominada de indústria de transformação. Nesse contexto, destacamos elevada dependência no fornecimento dos insumos farmacêuticos (ativos e excipientes) dos países estrangeiros. A Associação Brasileira da Indústria Químico-Farmacêutica, que tem acompanhado a produção nacional de fármacos, relata que o nosso parque industrial consegue abastecer apenas 17% da nossa demanda interna. Em outro levantamento agora promovido pela Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades, encontramos um quadro preocupante o qual menciona que 95% dos ativos farmacêuticos são de origem externa. Esta forte dependência da indústria farmoquímica, especialmente encontrada no contexto nacional, tem comprometido diretamente o tratamento de inúmeras patologias denominadas "negligenciadas". cremos que este contexto merece atenção especial da nossa categoria e constitui espaço profissional ainda fortemente defasado. Segundo o relatório da Subcomissão de Seguridade Social e Família (2011): *"a dependência externa de fármacos também prejudica a balança comercial brasileira da saúde, que possui déficit da ordem de US\$ 10 bilhões. Mesmo quando a produção nacional é significativa, como no caso das vacinas, há mais despesas do que receitas: o parecer da subcomissão aponta que a compra de vacinas é responsável por 11% do déficit da balança comercial do setor"*.

Nosso país possui a maior biodiversidade do planeta, com 55 mil espécies vegetais catalogadas, aliado a um parque nacional produtivo em pleno desenvolvimento, disponível para novos investimentos. A ABIFISA - Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico suplemento alimentar e de Promoção da saúde considera que o mercado de fitoterápicos tem enorme potencial de crescimento no Brasil e no mundo. O mercado farmacêutico, alicerçado em investimentos em pesquisa e desenvolvimento, tem permitido ao segmento o aumento da divulgação do conceito da fitoterapia e do reconhecimento por parte dos médicos e dos consumidores. A consolidação das normas sanitárias aplicadas à produção em escala industrial dos medicamentos fitoterápicos, garantem produtos fabricados segundo as normas de Boas Práticas de Fabricação, com qualidade, segurança e eficácia, gerando uma excelente opção para o tratamento de diversas patologias.

Várias iniciativas governamentais sempre buscaram desencadear o fortalecimento da indústria farmoquímica, todavia jamais conseguimos lograr êxito absoluto nesse segmento. Contudo, em meados da década de 90 com o reconhecimento ao direito da propriedade intelectual e a aprovação da Lei dos Genéricos, o Brasil deu um salto gigantesco na autonomia de parte de sua demanda de medicamentos aos programas de assistência a saúde pública.

Equiparando-se ao contexto nacional de independência no tocante a produção industrial de medicamentos essenciais, a legislação sanitária brasileira atendendo anseios e exigências sanitárias cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA -1999), cuja missão é proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso.

Segundo dados da Secretaria de Saúde do Paraná (2011), esse estado conta atualmente com 45 empresas de produtos farmacêuticos (incluindo as farmoquímicas) que possuem Autorização de Funcionamento de Empresa na situação ativa junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Deste total, 19 empresas encontram-se na situação "atividades paralisadas", que são aquelas que não fabricam medicamentos atualmente, mas permanecem com a Autorização de Funcionamento (AFE) ativa, 06 empresas na situação "interditada" (em algum momento foram interditadas e não voltaram às suas atividades), 03 empresas encerraram atividades e pediram cancelamento de AFE junto a ANVISA, 05 estão na situação de "exigência" e 12 estão satisfatórias.

As principais irregularidades apresentadas pelas empresas "em exigência" referem-se aos processos de validação de produção, de métodos analíticos e sistema de ar. Geralmente os processos de validação não são consistentes, faltando, por exemplo, monitorar algum ponto crítico do processo de fabricação, definir faixas de variação, entre outros.

Com as novas considerações sobre o sistema de ar, trazidas com a RDC n° 17/2010, as empresas tem tido dificuldades em atender o exigido na nova RDC, visto que as áreas produtivas devem possuir sistemas de ar exclusivos, com instalação de antecâmaras na entrada das áreas, monitoramento do diferencial de pressão e ainda, o sistema deve estar qualificado.

Diante desse contexto, a comissão de indústria farmacêutica entende que a busca por melhoria contínua certamente será alcançada a partir de investimento de novas tecnologias e formação continuada dos profissionais envolvidos diretamente com os processos industriais.

Definições

A seguir conceituamos alguns dos termos mais utilizados na Indústria Farmacêutica, conforme consta na RDC 17/2010 com vistas a esclarecer os profissionais que estão iniciando suas atividades neste segmento:

Ação corretiva: ação adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável.

Ação preventiva: ação adotada para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável.

Ajuste: operação destinada a fazer com que um instrumento de medição tenha desempenho compatível com o seu uso.

Amostras de referência: amostras de matérias-primas e de produtos terminados mantidas pelo fabricante, devidamente identificadas, por um período definido. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro da quantidade necessária para efetuar todas as análises previstas.

Amostra representativa: quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise para liberação do lote de material ou produto.

Antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos.

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.

Área segregada: instalações que oferecem separação completa e total de todos os aspectos de uma operação, incluindo movimentação de pessoal e equipamentos, com procedimentos, controles e monitoramento bem estabelecidos. Pode incluir barreiras físicas bem como sistemas de ar separados, mas não necessariamente implica em prédios distintos.

Calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões.

Contaminação: a introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte.

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

Controle em processo: verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo.

Critério de aceitação: critério que estabelece os limites de aceitação de especificações de matérias-primas, produtos ou processos/ sistemas.

Data de validade: data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente

em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação.

Data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do insumo, 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 preestabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando o prazo de validade não foi estabelecido pelo fabricante do insumo.

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.

Embalagem: todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar, a fim de tornar-se produto terminado. Normalmente, o envase de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, visto que esses em sua embalagem primária são considerados produtos a granel.

Especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade.

Fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.

Fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente.

Fórmula-mestra/fórmula-padrão: documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas respectivas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.

Insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

Instalação: espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos.

Lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade.

Material de embalagem: qualquer material, incluindo material impresso, empregado na embalagem de um medicamento. Exclui-se dessa definição outra embalagem utilizada para transporte ou expedição. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto.

Matéria-prima: qualquer substância seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem.

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

Número de lote: combinação definida de números e/ ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros.

Operação crítica: operação no processo de fabricação que pode afetar a qualidade do medicamento.

Ordem de produção: documento ou conjunto de documentos que servem como base para a documentação do lote. Devem ser preenchidos com os dados obtidos durante a produção e que contemple as informações da fórmula mestra/fórmula padrão.

Pessoa designada: profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade.

Pior caso: uma ou mais condições que apresentem as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais. Tais condições não necessariamente implicam em desvios no produto ou processo.

Plano Mestre de Validação (PMV): documento geral que estabelece as estratégias e diretrizes de validação adotadas pelo fabricante. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado; impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões.

Padrão secundário (padrão de trabalho): padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência.

Procedimento Operacional Padrão (POP): procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de 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.

Produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado.

Produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel.

Produto devolvido: produto terminado, expedido e comercializado, devolvido ao fabricante.

Produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel.

Produto terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.

Protocolo (ou Plano) de Validação (PV): 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, método analítico, sistema computadorizado ou parte destes para uso na 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, mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo.

Qualificação de Desempenho (QD): verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reprodutível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados. Em determinados casos, o termo "validação de processo" também pode ser utilizado.

Qualificação de Instalação (QI): conjunto de operações realizadas para assegurar que as instalações (tais como equipamentos, infra-estrutura, instrumentos de medição, utilidades e áreas de fabricação) utilizadas nos processos produtivos e ou em sistemas computadorizados estão selecionados apropriadamente e corretamente instalados de acordo com as especificações estabelecidas.

Qualificação de Operação (QO): conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema opera conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.

Qualificação de Projeto (QP): evidência documentada que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF.

Quarentena: retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel ou terminados. Esses devem ser mantidos isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto aguardam 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.

Reconciliação: comparação entre a quantidade teórica e real nas diferentes etapas de produção de um lote de produto.

Recuperação: incorporação total ou parcial de lotes anteriores de qualidade comprovada a outro lote, em uma etapa definida da produção.

Relatório de Validação (RV): documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas de melhorias.

Remessa ou entrega: a quantidade de um determinado material fornecida em

Validação de processo (VP): 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 de sistemas computadorizados: evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados corretamente e que o processamento dos dados cumpre com especificações pré-determinadas.

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 em experiências para determinar se 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.

Industrialização de Medicamento

A indústria farmacêutica é responsável por produzir medicamentos seguros e eficazes para a saúde, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida da população. Esse setor apresenta diversas áreas de atuação, dentre as quais podemos citar:

a. Industrialização de Medicamentos Alopáticos

A alopatia é um sistema de tratamento em que o médico prescreve ao doente medicamentos que produzem efeitos contrários aos sintomas da doença que se deseja combater. Os medicamentos alopáticos são produtos farmacêuticos tecnicamente obtidos ou elaborados com finalidade profilática curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, utilizando exclusivamente substâncias químicas puras como componentes da sua formulação química, compreendendo os princípios ativos e excipientes.

Existem várias categorias de medicamentos produzidos em escala industrial, citam-se os medicamentos de referência, similares e genéricos.

Segundo a ANVISA (2011), medicamento de referência é o produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado pelo nome comercial ou marca, sendo que até 2014 todos os medicamentos dessa categoria deverão apresentar estudos de bioequivalência no ato de seu registro e/ou renovação do mesmo.

Medicamentos genéricos são praticamente cópias de medicamentos de referência ou inovador, seguem padrões de qualidade rígidos e só podem ser consumidos depois de passarem por testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica.

b. Industrialização de medicamentos fitoterápicos

São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais (ANVISA, 2012).

Os fitoterápicos, assim como todos os demais medicamentos, devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança a fim de serem utilizados pela população.

A eficácia e a segurança desses medicamentos devem ser validadas através de levantamentos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas em bibliografia e/ou publicações indexadas e/ou estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos.

A qualidade deve ser alcançada mediante o controle de qualidade das matérias-primas, dos materiais de embalagem, da formulação farmacêutica do produto final e por meio de estudos de estabilidade. Os fitoterápicos industrializados devem ser pesquisados, desenvolvidos e devidamente registrados na ANVISA antes de serem comercializados.

c. Industrialização de medicamentos homeopáticos

A Homeopatia é uma especialidade farmacêutica, médica, odontológica e veterinária que foi fundada no início do século 19 pelo alemão Samuel Hahnemann.

Essa medicina baseia-se na cura pelos semelhantes, isso significa que uma pessoa doente pode ser curada por um medicamento que é capaz de produzir sintomas parecidos em uma pessoa sadia. Para a homeopatia as doenças são geradas pelo desequilíbrio das forças do organismo. Portanto, o clínico homeopata não investiga somente sintomas isolados, mas considera o paciente como um todo, corpo e mente. Assim, a homeopatia trata o doente e não a doença.

Essa ciência utiliza os medicamentos homeopáticos, os quais são definidos como toda apresentação farmacêutica destinada a ser ministrada segundo o princípio da similitude, com finalidade terapêutica ou preventiva, obtida pelo método de diluições seguidas de succussões e/ou triturações sucessivas. Apesar de suas particularidades, a produção em escala industrial de medicamentos homeopáticos deve cumprir a legislação sanitária vigente para a fabricação de medicamentos.

O Perfil do Profissional Farmacêutico na Indústria

A indústria farmacêutica é um pilar da área da saúde com vasto histórico nacional e internacional, onde a arte galênica foi modificada para a escala de produção industrial, com grande evolução de tecnologias juntamente ao crescimento da qualidade e necessidade de capital humano.

Há dentro da indústria farmacêutica uma vasta área de atuação para os profissionais Farmacêuticos, com características de um profissional atuante, dinâmico e que esteja sempre atualizado para acompanhar o ritmo que a Indústria precisa.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um documento em 1997 que destacou o perfil que um farmacêutico deve apresentar para então ser chamado de “Farmacêutico 7 Estrelas”. Dentre as qualidades listadas estão: habilidade para tomada de decisão; boa comunicação; liderança; capacidade de gestão; atualização permanente; habilidade para ensinar; prestador de serviço dentro de uma equipe de saúde.

HABILIDADE PARA TOMADA DE DECISÃO: Na função desempenhada pelo farmacêutico na indústria, não é diferente quanto esta habilidade necessária para as demais áreas, pois todo sucesso ou oportunidade obtida ou perdida é fruto de uma decisão que tomou ou deixou de tomar.

É importante ressaltar que na maioria dos casos é impossível para aqueles que tomam decisões saber exatamente quais as futuras consequências da implementação de uma decisão tomada.

Porém no contexto atual, onde as organizações exigem dos profissionais perfis mais arrojados; aquele que toma decisões racionais usando a criatividade para combinar idéias de maneiras novas e fazer associações incomuns entre idéias; consegue atuar objetivamente diante das alternativas de decisão e ainda conquistar destaque na posição desempenhada dentro do cenário do mercado farmacêutico competitivo de hoje.

BOA COMUNICAÇÃO: O farmacêutico precisa estar sempre se comunicando na busca de análise dos fatos com objetividade. O farmacêutico da indústria está inserido dentro de equipes multidisciplinares, portanto, deve buscar

informações sobre vários campos de conhecimento.

Desta forma o diálogo, leva ao relacionamento mais próximo tornando-lhe um bom negociador, com grande capacidade de buscar acordos e promover o entendimento com as pessoas dentro de sua área de atuação dentro da organização ou ainda na sociedade.

CAPACIDADE DE GESTÃO E LIDERANÇA: A principal característica do líder farmacêutico é ter carisma. Ele deve saber se comunicar, com sensibilidade sabendo ouvir o que os seus subordinados têm a dizer e, com paciência e compreensão, absorver e fazer elogios ou críticas e sugestões.

Outra capacidade deste líder é a de reconhecer e identificar novos talentos e como desenvolvê-los e motivá-los, podendo assim mostrar a importância e relevância do trabalho realizado por eles. O farmacêutico líder também deve possuir as qualidades básicas de um administrador, mas principalmente três delas de forma reforçada: eficiência, capacidade de traçar metas e a capacidade de adaptação rápida à mudança, o que o torna mais estável nessa posição.

O líder que atua nesta área também sempre deve estar apto a aprender mais, seja com os seus aprendizes ou com alguém superior. Ele nunca pode parar de absorver informações, avaliá-las e aplicá-las na área que trabalha na indústria.

ATUALIZAÇÃO PERMANENTE E HABILIDADE PARA ENSINAR: Hoje a necessidade do perfil de educador cada dia torna-se mais necessário, sendo que em nossa sociedade contemporânea as transformações no mundo, sejam nos avanços tecnológicos, nos meios da informação e comunicação, as relações exercem uma força brutal na sociedade, exigindo atualização contínua.

A indústria farmacêutica não é diferente, precisa estar buscando treinamentos novos e reciclagens dos colaboradores dentro de toda a cadeia produtiva visando manter os níveis de qualidade exigidos na atualidade, bem como em todas as atividades que indiretamente podem afetar o produto final que é o medicamento destinado à população.

Portanto, o farmacêutico da indústria que está inserido no contexto das atividades diante da possibilidade de colocar em prática seu conhecimento; precisa utilizar tal conhecimento para transmiti-lo. Assim, o desafio é transformar o conhecimento da teoria e da prática adquirido durante sua experiência profissional, em atividades de ensino de forma que possam promover o desenvolvimento e a qualidade do medicamento.

PRESTADOR DE SERVIÇO DENTRO DE UMA EQUIPE DE SAÚDE: No campo da Saúde, a maioria das sociedades se revela incapaz de promover e proteger a saúde das pessoas na medida requerida pelas circunstâncias. Tendo em vista a profunda insatisfação da população com a qualidade da atenção dos profissionais da saúde em relação a um sistema de saúde, é indispensável ter a definição das responsabilidades de cada profissional da Saúde.

O farmacêutico no campo da atenção à saúde deve estar apto a desenvolver ações de promoção, prevenção, proteção e reabilitação ao nível individual e coletivo; assegurar que sua prática seja realizada de forma integrada e contínua com as demais instâncias do sistema de saúde; realizar seus serviços dentro dos mais altos padrões de qualidade e dos princípios da bioética (ética da vida); ter em conta que a responsabilidade da atenção à saúde somente se encerra com a resolução do problema de saúde, tanto ao nível individual quanto coletivo.

É necessário que os profissionais sejam críticos, capazes de aprender a trabalhar em equipe, de levar em conta a realidade social para prestar atenção humana e de qualidade. Na sociedade também a universidade deve ser capaz de produzir conhecimento relevante e útil para a construção de um sistema de saúde forte para a promoção e prevenção, oferecendo atenção integral e com autonomia dos profissionais na produção da saúde.

Atribuições do Profissional na Indústria Farmacêutica

A formação do farmacêutico está direcionada ao seu eixo principal de atuação que é o medicamento, assim, o perfil de um profissional deve contemplar todos os aspectos relacionados ao medicamento, desde a sua pesquisa, produção, comercialização, dispensação e vigilância de sua ação farmacológica, além daqueles voltados à definição da função social do Farmacêutico como profissional de saúde.

O farmacêutico da indústria farmacêutica possui uma vasta gama de atribuições e responsabilidades, sendo estas divididas por setor para melhor compreensão. Ressalta-se que muitas vezes, depende do porte da empresa, incluindo desde atividades de analista, supervisão ou até funções a nível gerencial e ainda pode acumular funções, bem como também dividi-las com outros profissionais que podem ou não ser farmacêuticos, mas que devem possuir as competências necessárias ao correto exercício da função.

As funções desempenhadas pelo profissional farmacêutico da indústria farmacêutica tem presença marcante nas áreas do sistema da qualidade que envolve garantia da qualidade, controle de qualidade, controle de processos e assuntos regulatórios, porém inclui praticamente todas as áreas da Indústria como planejamento e controle de produção, marketing, pesquisa e desenvolvimento, farmacovigilância, centro de atendimento ao consumidor, distribuição e transporte e ainda assumir a responsabilidade técnica.

Garantia da Qualidade

A atividade do farmacêutico é indispensável nas atividades de validação de processos produtivos e validações de limpeza, pois são realizadas a fim de manter a reprodutibilidade e robustez dos processos de fabricação e procedimentos de limpeza estabelecidos. Ainda atividades de qualificação de sistemas de geração e distribuição de água purificada, qualificação do sistema de ar (HVAC), qualificação de ar comprimido, qualificação de equipamentos, validação de sistemas computadorizados; todos estes utilizados como suporte às atividades de fabricação dos produtos necessitam do conhecimento do profissional farmacêutico.

As atividades de Gestão dos Procedimentos Operacionais Padrões (POP's), as quais são desenvolvidas dentro da unidade fabril de forma documentada e repassada constantemente aos colaboradores de maneira a manter a padronização das operações, através de treinamentos contínuos. O gerenciamento e manutenção dos documentos e registros que relatam o histórico de todos os produtos da empresa (ordens de fabricação, *logbooks* e revisão periódica do produto - documentação elaborada para rastreabilidade de todos os lotes fabricados na Indústria) também necessitam do amplo conhecimento do farmacêutico.

Buscando assegurar a melhoria contínua de todas estas atribuições a atividade de de auto inspeção garantem o monitoramento e cumprimento das Boas Práticas de Fabricação permitindo a dissiminação da cultura da auditoria necessária realizada pelo órgão fiscalizador.

Controle de Qualidade

Na área de controle de qualidade físico químico e microbiológico o farmacêutico é responsável por realizar ou coordenar as análises, aprovando ou reprovando os lotes de matéria prima, material de embalagem, semi-terminados e produtos terminados que são recebidos ou fabricados na área fabril da referida empresa, sejam estes materiais analisados da própria empresa ou de terceiros.

As análises devem ser executadas pelos profissionais com base em métodos de compêndios oficiais, como farmacopéias, ou ainda métodos locais necessariamente validados.

Controle de Processos

As atividades de controle em processos são atividades executadas dentro da área de produção, sob a responsabilidade de área externa ou a própria área produtiva, com o objetivo de otimizar a fabricação de medicamentos de qualidade assegurada fazendo o monitoramento dos processos.

Assuntos Regulatórios

Na área de assuntos regulatórios as atividades executadas pelo farmacêutico visam seguir o preconizado pelos órgãos reguladores, completando a manutenção de um sistema da qualidade robusto e documentado. As atividades de analista de assuntos regulatórios envolve desde função de elaboração de dossiês de registro, dossiê de pós-registro e ainda documentação pertinente à renovação de registro, atualização de mudança de material de rotulagem.

Responsável técnico

De acordo com RDC 17/2010, o responsável técnico é 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.

Farmacovigilância

Dentre as inúmeras atuações do farmacêutico na farmacovigilância, pode-se citar: notificar adulterações nos medicamentos contribuindo para a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos; reduzir os riscos relativos à utilização de medicamentos através do acompanhamento sistemático de ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAMs); conhecer o perfil das RAMs e os fatores de risco; estimular a preocupação e o interesse dos profissionais de saúde quanto ao diagnóstico e notificação de RAMs; orientar/informar os profissionais sobre os cuidados com a utilização de medicamentos; evidenciar problemas na qualidade dos medicamentos; notificar erros de prescrição cuja importância é o uso racional de medicamentos; dentre outras.

Vigilância Sanitária

São as ações de fiscalização onde o farmacêutico pode atuar, com objetivo de fiscalizar e atestar a qualidade na fabricação dos medicamentos que são disponibilizados a população. As indústrias são avaliadas e monitoradas pelo farmacêutico da vigilância sanitária quanto ao cumprimento da legislação de Boas Práticas de Fabricação.

Serviço de Atendimento ao Consumidor

O papel do farmacêutico no Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) na indústria farmacêutica tem o objetivo de facilitar o acesso dos consumidores à empresa, orientando-os e resolvendo seus problemas; manter a empresa informada sobre seus produtos, destacando oportunidades e prevenindo eventuais problemas, utilizando as informações sobre consumidores, reclamações, ou consultas, pois são de extrema importância para qualquer empresa, o que torna cada vez mais necessária, não apenas a coleta de dados, e sim a análise e interpretação das possibilidades de melhoria e utilização dos dados obtidos, definindo os itens que tem maior impacto na satisfação do seu cliente final.

Distribuição e Transporte

É obrigatório atuação do farmacêutico nas distribuidoras de produtos farmacêuticos. O trabalho consiste em fiscalizar a carga e descarga dos produtos; a temperatura correta do veículo; as condições de armazenamento (controle da umidade; controle de pragas e vetores de doença); documentação necessária para rastreabilidade, pois alguns medicamentos podem ser alterados, devido à má qualidade no seu transporte e armazenamento devido a influência de fatores externos, como: luz, calor, umidade e o contato com contaminantes. Assim, o farmacêutico das áreas de armazenamento e transporte organiza e implanta o Manual de Boas Práticas de distribuição e transporte de acordo com a legislação vigente.

Pesquisa e Desenvolvimento

Acima de qualquer outro setor, a indústria farmacêutica mundial é a que mais investe em pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I), cerca de 20% do seu faturamento das vendas, contra 6% da indústria eletrônica, 5% das indústrias de telecomunicação e 4% da indústria automobilística (KALIL, 2007).

O conhecimento do profissional farmacêutico é imprescindível para execução de atividades de Pesquisa e Desenvolvimento, pois a inovação na indústria farmacêutica trata-se de uma questão de sobrevivência. Este profissional é escasso no mercado, pois deve ter conhecimento em constante atualização e de forma bem ampla envolvendo processos produtivos, química do medicamento, farmacologia e desta forma é geralmente um profissional bem valorizado.

Marketing de produtos

A atividade do farmacêutico dentro das áreas de marketing e vendas são necessárias devido à nova realidade da indústria farmacêutica que está em busca constantemente para levar o produto certo ao público correto e sem infringir a responsabilidade do profissional farmacêutico, pois este deve realizar seu trabalho sem promover ou influenciar a automedicação.

Treinamento

Para cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle requeridas dentro da indústria farmacêutica, é de fundamental necessidade que os treinamentos sejam contínuos e de forma efetiva. Para isso o profissional farmacêutico é aquele que tem conhecimento sobre os processos além da legislação pertinente e que desta forma tem grande capacidade para contribuir nos treinamentos necessários.

O papel de “multiplicador” dos conhecimentos é função do farmacêutico responsável pelos treinamentos dos procedimentos operacionais padronizados dentro da indústria farmacêutica, considerando sempre que o foco que deve ser dado naqueles processos em que haja etapas críticas, ou seja, passível de falhas humanas. Diante deste compromisso e responsabilidade este profissional incessantemente deverá buscar novos conhecimentos de forma contínua.

Produção

Nas atividades de produção de medicamentos a função do profissional farmacêutico é participar do controle e fiscalização das várias etapas da produção, em contato com os técnicos e operários da linha produtiva, estabelecendo, monitorando e fiscalizando os projetos de melhorias de processo.

Cabe ao profissional que as Boas Práticas sejam utilizadas como objetivo na gestão dos processos produtivos, garantindo desta forma um produto final com qualidade na manipulação e embalagem do medicamento produzido.

Boas Práticas de Fabricação e Controle na Indústria Farmacêutica - Resumo da RDC 17/10

Conforme consta na RDC 17 (2010), as 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 uso pretendido e requerido pelo registro.

O cumprimento das BPFs está dirigido primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos constituídos essencialmente por: contaminação cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produtos.

As BPFs determinam que:

(a) Todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem mostrar ser capazes de fabricar medicamentos, dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;

(b) As etapas críticas dos processos de fabricação e quaisquer modificações significativas devem ser sistematicamente validadas;

(c) As áreas de produção devem ser providas de toda a infra-estrutura necessária, o que inclui: pessoal qualificado e devidamente treinado; espaço e instalações adequados; equipamentos e serviços adequados; materiais, recipientes e rótulos corretos; procedimentos e instruções aprovadas; armazenamento e transporte adequados; instalações, equipamentos e pessoal qualificado, para controle em processo;

(d) As instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;

(e) Os operadores devem ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;

(f) Devem ser feitos registros (manualmente e/ou através de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estão em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;

(g) Os registros, referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;

(h) O armazenamento adequado e a distribuição dos produtos devem minimizar quaisquer riscos à sua qualidade;

(i) Esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua venda ou fornecimento;

(j) As reclamações sobre produtos comercializados devem ser examinadas, registradas e as causas dos desvios de qualidade, investigadas e documentadas.

Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio de qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

Pessoal

Para o desempenho adequado das atividades da indústria é necessário haver pessoal qualificado e em quantidade suficiente para realizar as mesmas, sendo que devem ser seguidos e compreendidos os procedimentos escritos.

Pessoal principal

Inclui o Responsável pela Garantia da Qualidade, o Responsável pelo Controle de Qualidade, o Responsável pelas vendas e distribuição, o Responsável pela produção e o Responsável Técnico. Os responsáveis pela produção e controle de qualidade devem ser independentes um do outro.

Os responsáveis pelos departamentos de: produção, controle e garantia de qualidade dos medicamentos, devem possuir as qualificações de escolaridade prevista pela legislação vigente e experiência prática.

Os responsáveis pelo controle, produção e garantia da qualidade, devem exercer em conjunto atividades relativas à qualidade, tais como:

- Autorização dos procedimentos e documentos, inclusive suas atualizações;
- Monitoramento e controle do ambiente de fabricação;
- Higiene;
- Validação de processos e calibração de instrumentos analíticos;
- Treinamento, incluindo aplicação dos princípios de garantia da qualidade;
- Aprovação e o monitoramento de fornecedores de materiais e dos fabricantes contratados;

- Especificações e monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos;
- Arquivo de documentos e registros;
- Monitoramento do cumprimento das BPFs;
- Inspeção, investigação e amostragem de modo a monitorar fatores que podem afetar a qualidade do produto.

Treinamento

O fabricante deve mediante um programa escrito e definido, treinar as pessoas envolvidas nas áreas de produção, controle de qualidade e todo pessoal, cuja atividade possa interferir na qualidade do produto.

Além de treinamento básico sobre a teoria e a prática das BPFs, o pessoal recentemente contratado deve participar do programa de integração e receber treinamento apropriado quanto às suas atribuições a ser treinado e avaliado continuamente. Os programas de treinamento devem ser colocados a disposição de todo pessoal, bem como aprovados pelos responsáveis da produção, do controle de qualidade, e da garantia da qualidade, sendo mantidos registros.

O pessoal que trabalha em áreas limpas, áreas onde há risco de contaminação, onde são manipulados materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes devem receber treinamento específico.

Os programas de treinamento devem ser aprovados pelos responsáveis pela produção, controle de qualidade e garantia da qualidade.

Saúde, higiene, vestuário e conduta

Todo o pessoal deve ser submetido a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos.

O pessoal deve ser instruído a lavar suas mãos, antes de entrarem nas áreas de produção.

As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade, não podem manusear matérias-primas, material de embalagem, produtos intermediários, a granel e produtos terminados até restabelecer-se dos problemas de saúde. Estas pessoas devem ser transferidas para outras áreas que não comprometam a qualidade do produto ou até mesmo a suspensão das suas atividades.

Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições, relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.

Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários e a granel.

Os funcionários devem vestir roupas limpas e apropriadas a cada área de produção, e quando for o caso, as roupas devem ser desinfetadas ou esterilizadas.

O fabricante deve disponibilizar Equipamentos de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamentos de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais em qualquer área que possa influir adversamente na qualidade dos produtos.

Os procedimentos de higiene pessoal, inclusive o uso de roupas apropriadas, devem ser utilizados por todas as pessoas que entrarem nas áreas de produção.

Os visitantes e pessoas não treinadas devem ser proibidas de entrarem nas áreas de produção. Se isso for inevitável, essas pessoas devem ser antecipadamente orientadas sobre a higiene pessoal e o uso de vestimentas apropriadas e devem ser acompanhadas por profissional designado.

Instalações

As instalações devem ser localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem executadas. Seu projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.

As instalações devem possuir ambientes que quando considerados em conjunto com as medidas destinadas a proteger as operações de fabricação, apresentem risco mínimo de contaminação dos materiais ou produtos neles manipulados.

As instalações utilizadas na fabricação de medicamentos devem ser projetadas e construídas de forma a possibilitar a limpeza adequada.

As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.

O fornecimento de energia elétrica, iluminação, ar condicionado e ventilação devem ser apropriados de modo a não afetar direta ou indiretamente a qualidade dos produtos, durante os processos de fabricação e armazenamento ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

As instalações devem ser projetadas e mantidas de forma a evitar a entrada de insetos e outros animais.

Áreas auxiliares

As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.

Os vestiários, lavatórios e os sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados para o número de usuários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento.

As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção. Se as ferramentas e peças de reposição forem mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em salas ou armários reservados para este fim.

Área de armazenamento

As áreas de armazenamento devem ter capacidades suficientes para possibilitar estoque ordenado de várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem intermediários, a granel e produtos terminados, em sua condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido.

As áreas devem ser limpas, secas e mantidas em temperaturas compatíveis com os materiais armazenados devendo ser feito monitoramento e registro de umidade e temperatura quando necessário.

Os produtos em quarentena devem estar em áreas demarcadas e restritas, acessíveis apenas às pessoas autorizadas.

Deve haver uma área separada para a coleta de amostras das matérias-primas. Quando a amostragem for feita na área de armazenamento deve existir um ambiente específico onde não haja possibilidade de contaminação microbiológica e cruzada.

Os materiais e produtos devolvidos, reprovados e recolhidos devem ser armazenados em áreas separadas e identificados.

Os materiais altamente ativos, substâncias que apresentam risco de dependência, incêndio ou explosão e outras substâncias perigosas devem ser estocados em áreas seguras e protegidas.

O armazenamento de materiais impressos deve ser efetuado de forma segura, com acesso restrito, evitando misturas e desvios, devendo ser manuseado por pessoal designado, seguindo procedimentos definidos e escritos.

Área de pesagem

As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo as mesmas ser projetadas e separadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado, que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

Área de produção

As instalações físicas devem ser dispostas de modo a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção, o posicionamento ordenado dos equipamentos e materiais e aos níveis exigidos de limpeza. Para evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errônea de qualquer etapa de fabricação ou controle.

Quando forem produzidos medicamentos altamente ativos ou altamente sensibilizantes devem ser utilizados sistemas adequados de tratamento do ar na exaustão.

As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.

Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não libere partículas.

As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.

Os ralos devem ser de tamanho adequado, sifonados para evitar o refluxo de líquido ou gás e mantidos sempre fechados.

As áreas de produção devem possuir sistema de ventilação com unidades de controle de ar, incluindo controle de temperatura e, quando necessário, de umidade e filtração devem ser monitoradas em período de produção e em repouso.

As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser especificamente planejadas e construídas de forma a evitar misturas ou contaminação cruzada.

As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais.

Área de controle de qualidade

O laboratório de controle de qualidade deve ser separado das áreas de produção. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos devem ser independentes e separadas e contar com instalações independentes.

A área do controle de qualidade deve ser projetada de forma a facilitar as operações neles realizadas, além de dispor de espaço suficiente para evitar a ocorrência de acidentes.

Controle de Qualidade

O Controle de Qualidade é a parte das BPFs referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não são liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória. O Controle de Qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto.

Todos os detentores de Autorização de Funcionamento para fabricar medicamentos devem ter um Controle de Qualidade. A independência do controle de qualidade em relação à produção é fundamental. O Controle de Qualidade deve ser independente dos demais departamentos e deve estar sob direção de pessoa qualificada e com experiência na área, que tenha a sua disposição um ou vários laboratórios de controle. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades do controle de qualidade sejam efetivas e confiavelmente realizadas.

Equipamentos

Os equipamentos devem ser projetados, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações realizadas.

O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros, permitirem limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira, sujeira e evitar efeito negativo na qualidade dos produtos.

Os equipamentos devem ser instalados de forma a minimizar qualquer risco de erro ou contaminação.

A tubulação fixa deve ser claramente identificada, conforme legislação vigente, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo. Todas as tubulações e dispositivos devem ser adequadamente identificados e deve-se dar preferência ao uso de conexões ou adaptadores não-intercambiáveis para gases e líquidos perigosos.

As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem possuir a faixa de trabalho e a precisão requeridas, devendo ser periodicamente calibrados.

Os equipamentos de produção devem ser limpos, conforme procedimentos de limpeza aprovados e validados, quando couber.

Os equipamentos e instrumentos analíticos devem ser adequados aos métodos realizados.

Os equipamentos de lavagem, limpeza e secagem devem ser escolhidos e utilizados de forma a não representar uma fonte de contaminação.

Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar quaisquer riscos para os produtos. As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas de forma a interferir na qualidade do produto.

Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade. Quando não for possível, o equipamento em desuso ou com defeito deve estar devidamente identificado para evitar seu uso.

Equipamentos fechados devem ser utilizados sempre que apropriado. Quando são utilizados equipamentos abertos, ou quando são abertos durante qualquer operação, devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação.

Os equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com procedimentos de limpeza validados para evitar a contaminação cruzada. No caso de equipamentos dedicados, devem ser utilizados procedimentos de limpeza validados, considerando resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação, quando aplicável.

Materiais

Os materiais e produtos devem ser armazenados de acordo com os procedimentos estabelecidos pelo fabricante. A rotatividade do estoque deve obedecer à regra: o primeiro que expira é o primeiro que sai (PEPS).

Matérias-primas

As matérias-primas devem ser adquiridas de fornecedores qualificados, sendo que a aquisição deve ser feita por funcionários qualificados e treinados.

No momento do recebimento das matérias-primas deve ser verificada a integridade da embalagem e do lacre, efetuar a limpeza das mesmas e observar correspondência entre o pedido e a nota de entrega do fornecedor; e os rótulos do produto, que devem estar no corpo do recipiente.

Quaisquer problemas nos recipientes que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados e relatados ao controle de qualidade, devendo ser então investigados.

Se uma única remessa de matéria-prima contiver lotes distintos cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem.

As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem conter rótulos com as seguintes informações: nome da matéria-prima, número do lote, situação (quarentena, análise, aprovado, reprovado, devolvido), data de fabricação, data de validade e produtor, origem e ainda procedência da matéria-prima.

Somente as matérias-primas liberadas pelo controle de qualidade, devem ser utilizadas.

As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas, em recipientes limpos e identificados devendo ser conferidas por outros funcionários e a conferência registrada.

As matérias-primas devem ser fracionadas somente por funcionários designados. As matérias-primas fracionadas, para cada lote de produção devem ser mantidas juntas e visivelmente identificadas como tal.

Materiais de embalagem

Os materiais impressos devem ser estocados em condições seguras, para que a possibilidade de acesso não autorizado seja evitada. Os rótulos e os demais materiais impressos reprovados e desatualizados devem ser guardados e transportados, de forma segura e devidamente identificados, antes de serem destruídos. Deve haver registro da destruição dos materiais impressos.

Cada lote de material impresso, deve receber um número de referência.

Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias desatualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registrado. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

Produtos intermediários e produtos a granel

Devem ser mantidos em condições específicas para cada produto.

Produtos terminados

A introdução da totalidade ou de parte de lotes anteriores produzidos que atendam aos padrões de qualidade exigidos, a outro lote do mesmo produto, em determinado estágio da fabricação, deve ser previamente autorizada e realizada de acordo com procedimentos definidos, após a avaliação dos riscos envolvidos, inclusive qualquer possível efeito sobre o prazo de validade. O processo deve ser registrado.

Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até que sejam liberados pelo controle de qualidade. Em seguida, armazenados como estoque disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

Materiais e produtos reprovados e devolvidos

Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas. Podem ser devolvidos aos fornecedores, reprocessados, ou destruídos. O reprocessamento só poderá ser realizado, se a qualidade do produto final não for afetada. A ação adotada deve ser aprovada por Pessoa Autorizada e devidamente registrada.

Qualquer produto terminado que tenha sido feito a partir de material reprocessado deve ser submetido a ensaios adicionais pelo controle de qualidade.

Materiais residuais

As substâncias a serem descartadas, devem ser guardadas em recipientes apropriados e seguro. O descarte deve ser feito em local específico de forma segura e sanitária, em intervalos regulares e frequentes para que seja evitado o acúmulo destas substâncias.

As substâncias tóxicas devem ser guardadas em locais de acesso restrito.

Os materiais inflamáveis devem ser guardados em locais separados e projetados para esse fim, conforme exigido pela legislação vigente.

Materiais recolhidos

Os produtos recolhidos do mercado devem ser identificados e armazenados separadamente em área segura, até que seja definido seu destino. A decisão final deve ser tomada o mais rápido possível.

Materiais devolvidos

Os produtos devolvidos pelo mercado devem ser identificados e armazenados, separadamente, em área segura até que seja definido seu destino. **S o m e n t e** podem ser considerados para revenda, re-embalados ou incorporados em outro granel de um lote subsequente, após terem sido criticamente avaliados pelo Controle de qualidade, de acordo com procedimentos escritos.

Reagentes e meios de cultura

Todos os reagentes e meios de cultura devem ser registrados ao serem recebidos ou preparados.

Os reagentes preparados devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos e apropriadamente rotulados. O rótulo deve indicar a concentração, a data de preparo, o fator de padronização, o prazo de validade, a data em que se deve fazer nova padronização e as condições de armazenamento. O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.

Devem ser feitos controles positivos, assim como os controles negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura.

Padrões de referência

Os padrões de referência podem estar disponíveis sob a forma de padrões oficiais de referência. As referências secundárias, referências de trabalho, preparadas pelo produtor devem ser conferidas e liberadas e em seguida guardadas da mesma forma que os padrões oficiais. Além disso, devem ser mantidas sob responsabilidade de pessoa designada para tal, em área segura.

Materiais diversos

Produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizados não devem estar dispostos de forma que possibilite a contaminação de equipamentos, matérias-primas, materiais de embalagem, materiais em processo ou produtos terminados.

Documentação

Os documentos devem ser redigidos, revistos e atualizados regularmente. Devendo atender todas as etapas de fabricação.

Os documentos originais devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada.

Nenhum documento pode ser alterado sem autorização prévia, quando for necessário deve ser datado, assinado e registrado o motivo da alteração.

Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.

Rótulos

A identificação afixada nos recipientes, equipamentos, instalações e produtos devem apresentar informações claras e sem ambiguidade.

Todos os produtos terminados devem ser identificados por rótulo, conforme exigido pela legislação sanitária vigente.

Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanhem, deve indicar a concentração, data de fabricação, prazo de validade, data em que o lacre foi aberto e as condições de armazenamento, quando necessário.

Especificações e procedimentos de ensaio de controle de qualidade

Todos os procedimentos dos ensaios de controle de qualidade, descritos nos documentos devem ser validados de acordo com as instalações e os equipamentos disponíveis, antes de serem adotados rotineiramente.

Todas as especificações devem estar devidamente autorizadas e datadas, em relação aos ensaios de identificação, do teor, da pureza, e da qualidade, das matérias-primas, dos materiais de embalagem e dos produtos terminados. Além disso, devem ser realizados ensaios nos produtos intermediários e no produto a granel. Devem existir

especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.

Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopéia nacional, ou outros compêndios oficiais.

Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

As especificações das matérias-primas, materiais de embalagem primária e materiais impressos, devem possuir uma descrição, incluindo, no mínimo:

- nome e o código interno de referência;
- referência se existir, da monografia farmacopéica;
- requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.

Os materiais de embalagem devem atender as especificações assim como serem compatíveis com o produto farmacêutico que contem, devendo ser examinado com relação a defeitos físicos visíveis e críticos, bem como, quanto às especificações requeridas.

Especificações para produtos intermediários e produtos a granel

As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários tiverem de ser utilizados na avaliação do produto final. As especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos terminados.

Especificações para produtos terminados

As especificações devem incluir:

- nome genérico do produto e marca ou denominação comercial, quando for o caso;
- nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com suas respectivas DCB ou DCI;
- fórmula ou referência à mesma;
- forma farmacêutica e detalhes de embalagem;
- referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle;
- requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;
- condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o

caso;

- prazo de validade.

Fórmula mestra / Fórmula padrão

Deve existir uma fórmula mestra/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado;

A fórmula mestra/padrão deve incluir:

- o nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;
- descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;
- lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB ou DCI); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que são exclusivos para cada material. Deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo;
- declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;
- indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;
- os métodos (ou referência aos mesmos) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza, montagem, calibração e esterilização;
- instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção (verificação dos materiais, pré-tratamentos, a sequência da adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas);
- instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;
- exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento;
- quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Instruções de embalagem

Deve haver instruções autorizadas quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem. Incluindo os seguintes dados:

- Nome do produto;
- Descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração e via de aplicação;

- Dimensões da embalagem expressam em termos numéricos, o peso ou volume do produto contido no recipiente final;
- Listagem completa de todo material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão;
- Amostragem ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde tenham sido impressos ou gravados, o número do lote e sua data de vencimento;
- Precauções especiais, tais como a verificação dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;
- Descrição das operações de embalagem, e dos equipamentos a serem utilizados;
- Detalhes dos controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os limites de aceitação.

Registros dos lotes de produção

Deve ser mantido registro da produção de cada lote, devendo ser baseado na fórmula mestra/padrão, aprovada e em uso.

Antes de iniciar um processo de produção deve ser verificado se todos os equipamentos estão limpos, isentos de qualquer partícula de produtos anteriormente processados nos mesmos, devendo ser feito o registro desta verificação.

Todas as etapas envolvidas no processo de produção devem ser registradas, datadas e assinadas pelas pessoas responsáveis, sendo ratificada pelo supervisor da área.

Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

- nome do produto;
- número do lote que estiver sendo fabricado;
- datas e horários do início e de término das principais etapas intermediárias de produção;
- nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;
- identificação do(s) operador (es) das diferentes etapas de produção e,

quando apropriado, da(s) pessoa(s) que verifica(m) cada uma dessas operações;

- número dos lotes e/ou o número de controle analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número do lote e a quantidade de qualquer material devolvido ou reprocessado que tenha sido adicionado;

- qualquer operação ou evento relevante observado na produção e, os principais equipamentos utilizados;

- controles em processo realizados, a identificação da(s) pessoa(s) que os tenha(m) executado(s) e os resultados obtidos;

- quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da produção (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado;

- observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de fabricação ou instruções de produção.

Registros de embalagem dos lotes

Devem ser mantidos registros da embalagem de cada lote ou parte de lote, de acordo com as instruções de embalagem. Os registros devem ser preparados de forma a evitar erros de transcrição.

Antes que qualquer processo seja iniciado, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão isentos de produtos e de documentos utilizados anteriormente, se os equipamentos estão limpos e adequados para seu uso.

Durante o processo de embalagem, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, datadas e assinadas pelos responsáveis e pelo supervisor da área, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação. Os registros da embalagem dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

- nome do produto, o número do lote do produto a granel e a quantidade a ser embalada, bem como, o número de lote do produto terminado, a quantidade planejada de produto final, a quantidade real obtida e a reconciliação;

- data(s) e o horário(s) das operações de embalagem;

- nome da pessoa responsável pela operação de embalagem;

- identificação dos operadores nas principais etapas;
- verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;
- detalhes das operações de embalagem, incluindo referências aos equipamentos, às linhas de embalagens utilizadas e, quando necessário, as instruções e registros relativos ao armazenamento dos produtos não embalados;
- amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, contendo o número de lote, a data de fabricação, quando aplicável, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;
- observações sobre quaisquer problemas especiais, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções fornecidas quanto ao processo de embalagem, com a autorização escrita da pessoa designada;
- as quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação e dos produtos a granel entregues para serem embalados, utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.

Procedimento Operacional Padrão (POP) e seus registros

Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão e registros sobre o recebimento de matérias-primas e dos materiais de embalagem.

Dentre os registros feitos no recebimento, devem estar incluídos:

- nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;
- denominação interna e/ou código do material;
- data de recebimento;
- nome do fornecedor e do fabricante;
- número de referência ou o número de lote atribuído pelo fabricante;
- quantidade total e o número de recipientes recebidos;
- número atribuído ao lote após o recebimento;
- validade do material.

Deve haver POP para identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e liberados (matéria-prima, materiais de embalagem e outros).

Deve haver procedimentos operacionais padrão para cada instrumento ou equipamento, os quais devem estar dispostos próximos dos mesmos.

Deve haver POP relativos à amostragem e que especifiquem as pessoas designadas a coletar amostras. As instruções relativas à amostragem devem incluir:

- método e plano de amostragem;
- equipamento a ser utilizado;
- quaisquer precauções a serem observadas no sentido de evitar que haja contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade;
- a quantidade de amostra(s) a ser retirada;
- instruções quanto à necessidade de qualquer subdivisão da amostra;
- tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não;
- quaisquer precauções específicas a serem observadas, especialmente em relação à amostragem de materiais estéreis ou nocivos.

Deve haver um Procedimento Operacional Padrão que descreva os detalhes do sistema de numeração de lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado com um número de lote específico, e que garanta que os números de lote não serão reutilizados.

Os Procedimentos Operacionais Padrão relativos à numeração de lotes que forem aplicados às etapas de embalagem devem estar relacionados uns aos outros.

A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada. O registro deve incluir a data em que o referido número tenha sido atribuído, a identificação do produto e o tamanho do lote.

Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle de qualidade, realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados. Os ensaios realizados devem ser registrados e nestes registros devem incluir, pelo menos, os seguintes dados:

- nome do material ou do produto e, quando for o caso a forma farmacêutica;
- número do lote e, quando for o caso, o fabricante e/ou fornecedor;
- referências para procedimentos de análise;
- resultados analíticos, incluindo observações, cálculos, referências utilizadas e as especificações (limites);
- data em que são realizados os ensaios;

- identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;
- identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos;
- declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada pela pessoa responsável.

Os procedimentos operacionais padrão devem estar disponíveis por escrito quanto à aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto terminado através da pessoa autorizada.

Devem ser mantidos registros sobre a distribuição de cada lote de determinado produto, para que seja facilitado o recolhimento dos mesmos, se necessário.

Devem estar disponíveis Procedimentos Operacionais Padrão e registros das ações desenvolvidas para as atividades de fabricação e quando apropriado, das conclusões dos seguintes aspectos:

- montagem e validação de equipamento;
- aparelhos analíticos e calibração;
- manutenção, limpeza e sanitização;
- dados pessoais, inclusive qualificação, treinamento, vestuário e higiene;
- monitoramento ambiental;
- controle de pragas;
- reclamações;
- recolhimento;
- devoluções.

Os livros de registros diários devem ser mantidos juntos aos principais equipamentos, onde deve estar registrado sua utilização, validação, calibração, manutenção, limpeza ou operações de reparo, contendo as datas e a identificação da pessoa que os tenha realizado.

O registro do uso dos equipamentos, assim como as áreas onde os produtos estiverem sendo processados, deve ser feito em ordem cronológica.

Devem existir procedimentos escritos que atribuam as responsabilidades relacionadas à sanitização e que descrevam com detalhes os cronogramas, os métodos, os equipamentos e os materiais de limpeza a serem utilizados, bem como as instalações a serem limpas. Os procedimentos descritos devem ser cumpridos.

Garantia da Qualidade

É a 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. Portanto, a garantia da qualidade incorpora as boas práticas de fabricação e outros fatores, incluindo projeto e o desenvolvimento de um produto.

A garantia da qualidade deve assegurar que:

- Os medicamentos sejam produzidos segundo as boas práticas de fabricação, de laboratório e clínicas;
- As operações de produção e controle estejam claramente especificadas por escrito e as exigências de boas práticas de fabricação cumpridas;
- As responsabilidades gerenciais estejam claramente especificadas na descrição de cargos e funções;
- Sejam tomadas providências quanto à fabricação, suprimento e utilização correta das matérias-primas e materiais de embalagem;
- Sejam realizados todos os controles nas matérias-primas, produtos intermediários, produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações;
- O produto terminado seja corretamente processado e conferido, segundo procedimentos definidos;
- Os medicamentos não sejam expedidos antes que as pessoas autorizadas tenham certificado e liberado;
- Sejam fornecidas instruções de armazenamento, transporte e distribuição, necessárias para garantir a qualidade por todo prazo de validade;
- Haja procedimento de auto-inspeção e/ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e a aplicação do sistema de Garantia da Qualidade.

Algumas das responsabilidades da garantia da qualidade:

- Aprovar os procedimentos operacionais padrão;
- Assegurar que as amostras utilizadas nos testes sejam identificadas e acondicionadas de modo a manter sua integridade;
- Assegurar o perfeito funcionamento de equipamentos e instrumentos usados na produção e no controle de qualidade;

- Avaliar e aprovar matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados;
- Estabelecer prazo de validade para cada produto e assegurar condições adequadas de armazenamento.

Auditoria da Qualidade

Deve-se fazer a complementação da auto-inspeção com auditoria da qualidade, que consiste no exame e na avaliação de todo ou parte de determinado sistema de qualidade com intuito de aperfeiçoá-lo.

É realizada por especialistas externos, independentes, ou equipe designada pela gerência.

As auditorias também podem ser estendidas aos fornecedores e aos contratados.

A Garantia da Qualidade deve responsabilizar-se, juntamente com os departamentos envolvidos na fabricação, pela qualificação dos fornecedores de matérias-primas e de materiais de embalagem, para que atendam às especificações estabelecidas.

Auto-Inspeção

O objetivo da auto-inspeção é avaliar o cumprimento das BPFs rotineiramente. O programa de auto-inspeção deve detectar quaisquer deficiências na implantação das BPFs e recomendar as ações corretivas.

A operação deve seguir um procedimento escrito, sendo após registrado. Este procedimento deve englobar: pessoal, instalações, manutenção de prédios e equipamentos, armazenamento, produção e controle em processo, controle de qualidade, documentação, sanitização e higiene, programa de validação e revalidação, calibração de instrumentos e sistemas de medidas, procedimento de recolhimento de produtos do mercado, gerenciamento de reclamações, controle de rótulos, descarte de resíduos, resultados das atas de inspeções e quaisquer ações corretivas.

A equipe de auto-inspeção deve ser nomeada pela gerência da garantia da qualidade, os membros dessa equipe podem ser profissionais da empresa ou especialistas externos.

A frequência das auto-inspeções deve ser no mínimo anual, sendo redigido um relatório após o término da auto-inspeção contendo: os resultados da auto-inspeção, avaliações, conclusões, e ações corretivas recomendadas e ações de acompanhamento.

A empresa deve ter um organograma. Os funcionários em situação de responsabilidade devem ter suas atribuições especificadas e autoridade suficiente para desempenhá-las. Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que tenham um nível de qualificação satisfatório.

Todo o pessoal envolvido nos processos deve conhecer os princípios das BPFs e receber treinamento inicial e contínuo.

Deve ser feito um relatório após o término da auto-inspeção, que deve conter:

- os resultados da auto-inspeção;
- avaliações e conclusões;
- as ações corretivas recomendadas;
- ações de acompanhamento.

A gerência da empresa e da garantia de qualidade deve avaliar o relatório da auto-inspeção, quanto às ações corretivas recomendadas, se necessárias.

A verificação do cumprimento das ações corretivas, recomendadas no relatório de Auto-Inspeção, deve constar de um relatório específico.

Deve-se evitar a entrada de pessoas não-autorizadas nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Validação

A validação constitui parte essencial das BPFs, assim deve ser conduzida em conformidade com protocolo bem definido. Devem-se fazer relatórios com resultados obtidos e conclusões.

Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos, de acordo com os resultados do estudo de validação e devem sofrer revalidações periódicas, para que seja assegurado que os mesmos permaneçam capazes de atingir os resultados planejados.

Atenção especial deve ser dada à validação de processos, ensaios de controle e procedimentos de limpeza, os mesmos devem ser revalidados caso houver alterações na fórmula padrão, método de preparação, mudança de equipamentos ou de materiais.

O processo definido mediante a utilização dos materiais e dos equipamentos especificados deve mostrar-se capaz de dar origem a produtos uniformes, dentro dos padrões de qualidade exigidos.

Os processos considerados críticos devem ser validados, concorrente, prospectiva e/ou retrospectivamente.

Recolhimento de Produtos

Deve haver um sistema que retire imediatamente os produtos do mercado que apresentem desvio da qualidade, ou que estejam sob suspeita. Esta operação deve seguir um procedimento escrito.

Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento do produto no mercado. Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em todos os aspectos do recolhimento e com o grau de urgência necessário. Normalmente, essa pessoa não deve pertencer ao órgão de venda e comercialização e se não for o Responsável Técnico do produto, deve o mesmo, ser informado de qualquer ação efetuada.

Devem existir procedimentos escritos, regularmente conferidos e atualizados, para proceder a qualquer atividade de recolhimento. As operações de recolhimento do produto no mercado devem ser imediatas, iniciando-se preferencialmente pelos hospitais e farmácias, sendo que as autoridades competentes devem ser comunicadas.

Devem ser previstos procedimentos que contemplem o destino dos produtos recolhidos, que tenham sido desviados da cadeia de transporte e/ou distribuição.

A pessoa responsável pelo recolhimento deve ter à disposição todos os registros de distribuição contendo informações suficientes sobre os distribuidores e compradores.

Todas as autoridades sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado devem ser imediatamente informadas sobre qualquer intenção de recolhimento de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio de qualidade.

Os registros sobre a distribuição do lote que apresente ou esteja sob suspeita de desvio de qualidade devem ser prontamente colocadas à disposição da pessoa responsável pelo recolhimento. Os registros devem conter informações

suficientes sobre os distribuidores e sobre os compradores ao qual, o produto tenha sido diretamente fornecido, incluindo, em caso de produtos exportados, informações sobre os compradores que tenham recebido amostras para realização de ensaios clínicos e amostras médicas, para que o produto em questão seja efetivamente retirado do mercado.

O progresso do processo de recolhimento deve ser registrado, incluindo a reconciliação entre as quantidades distribuídas e as quantidades resgatadas do produto em questão, bem como o relatório final.

As efetividades das atividades relativas ao recolhimento devem ser avaliadas periodicamente.

Deve ser incluída instrução indicando as condições de armazenamento dos produtos retirados do mercado, que devem ser mantidos em segurança, em áreas separadas, enquanto aguardam decisão sobre seu destino.

Reclamações

Todas as reclamações devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos que descrevem as ações a serem adotadas inclusive a necessidade de um recolhimento.

Deve ser designada pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas. Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em sua função. Se a pessoa designada não for o Responsável Técnico do produto, o mesmo deve ser informado.

Qualquer reclamação referente a desvio de qualidade em determinado produto deve ser registrada, juntamente com todos os detalhes no registro do lote e, em seguida, ser completamente investigada. A pessoa responsável pelo controle de qualidade deve ser envolvida no estudo do desvio em questão.

Se for detectado um desvio de qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de possibilidade de desvio em determinado lote, deve ser levada em consideração a possibilidade de que os outros lotes apresentem o mesmo problema e, portanto, os mesmos devem ser verificados. Outros lotes que contiverem produto reprocessado do lote com desvio, devem ser especialmente investigados.

Quando necessário, devem ser adotadas providências adequadas de acompanhamento após a investigação e a avaliação da reclamação, incluindo a possibilidade de recolhimento do produto.

Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de determinada reclamação devem ser registradas e citadas nos registros do lote correspondente.

Os registros de reclamação devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar qualquer indício de problemas específicos ou recorrentes, que exijam maior atenção e possam justificar o recolhimento dos produtos comercializados.

As decisões e medidas tomadas devem ser registradas. Desvios significativos de qualidade devem ser relatados pelo fabricante às autoridades sanitárias competentes.

Legislação que regulamenta a Profissão e a Indústria

NORMAS APLICADAS AO PROFISSIONAL DA INDÚSTRIA

Decreto nº 85.878, de 07 de abril de 1981: Estabelece normas para execução da Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão de farmacêutico, e dá outras providências.

Resolução nº 417, de 29 de setembro de 2004: Código de Ética do Farmacêutico.

Resolução nº 160, de 23 de abril de 1982: Dispõe sobre o exercício da profissão farmacêutica.

Resolução 387, de 13 de dezembro de 2002: Regulamenta as atividades do farmacêutico na Indústria Farmacêutica.

NORMAS GERAIS APLICADAS A MEDICAMENTOS

Lei nº 6360, de 23/09/1976 e Decreto nº 79094, de 05/01/1977. Normas gerais de vigilância sanitária, incluindo registro de medicamentos.

RDC nº 17, de 19/04/2010. Dispõe sobre as Boas práticas de fabricação de medicamentos.

RDC nº 47, de 08/09/2009. Regras para bulas de medicamentos.

RDC nº 71, de 22/12/2009. Regras para embalagens.

RDC nº 333, de 19/11/2003. Regras sobre nome comercial.

RDC nº 96, de 17/12/2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.

RE nº 1, de 29/07/2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade.

RE nº 899, de 29/05/2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

RDC nº 37, de 08/07/2009. Admissibilidade de Farmacopéias Internacionais.

RDC nº 138, de 29/05/2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. RDC no 305, de 14/11/2002 e RDC no 68, de 28/03/2003. Referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível.

RE nº 1548 de 23/09/2003. Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas.

RE nº 572, de 05/04/2002. Determinações sobre tartarazina.

Portaria no 185, de 08/03/1999 e RDC 72 de 07/04/2004. Informações referentes à importação.

Resolução RDC nº 25, de 29/03/2007. Dispõe sobre terceirização de controle de qualidade.

IN no 06, de 18 de abril de 2007. Determinar a publicação do Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos.

RDC no 04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

RDC no 39, de 05 de junho de 2008. Aprova o Regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências.

Resolução RDC nº 24, de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. (Revoga a Resolução nº 132, de 29/05/2003).

Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

RDC nº 14, de 31/03/2010: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

RE nº 90, de 16/03/2004: Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos.

RE nº 91, de 16/03/2004: Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos.

IN nº 5, de 11/12/2008: Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado.

IN nº 5, de 31/03/2010: Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de Fitoterápicos.

MEDICAMENTO DINAMIZADO

RDC nº. 26, de 30/03/2007: Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.

IN nº 3, de 11/04/2007: Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos dinamizados.

IN nº 4, de 11/04/2007: Guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos dinamizados.

IN nº 5, de 11/05/2007: Dispõe sobre os limites de potência para registro e notificação de medicamentos dinamizados e Tabela da IN nº. 5 de 11/05/2007: Potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados.

MEDICAMENTOS NOTIFICADOS

RDC nº 199, de 26/10/2006: Dispõe sobre os medicamentos de notificação simplificada.

IN no 03 de 28/04/2009: Anexo atualizado da RDC 199, de 26/10/2006.

NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS

RDC 10, de 10 de março de 2010: Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999: Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007 - Regulamento Técnico de Medicamentos Genéricos.

Resolução RDC n.º 51, de 15 de agosto de 2007 - Altera o item 2.3, VI, do Anexo I, da Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007 e o Anexo da Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007.

Resolução RE nº 896, de 29 de maio de 2003 - Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Equivalência de Medicamentos.

Resolução RE nº 897, de 29 de maio de 2003 - Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência.

Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003 - Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos

Resolução RE nº 310, de 01/09/2004 - Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução

Resolução RDC nº 193, de 08 de julho de 2003 - Estabelece prazo para as indústrias que apresentam registro especial de medicamento genérico, a protocolar o pedido de conversão do registro especial em registro de medicamento genérico.

Resolução RDC nº 120, de 25 de abril de 2002 - Determina às empresas fabricantes de medicamentos genéricos o envio das informações referente à produção e comercialização de seus produtos genéricos relativas ao mês anterior.

Resolução RDC n.º 47, de 28 de março de 2001 - Estabelece uma diferenciação das rotulagens entre os medicamentos genéricos e demais medicamentos.

Resolução RDC nº 36, de 15 de março de 2001 - Estabelece uma data limite para cessar a comercialização de medicamento similar com denominação genérica.

Resolução RE nº 32, de 9 de março de 2001 - Estabelece que as empresas que possuem medicamentos registrados e estejam comercializando pelo nome da substância base ou denominação genérica da substância ativa apresentem documentação comprobatória que justifique seu produto como referência.

Resolução RDC nº 99, de 22 de novembro de 2000 - Estabelece meios de manter a população informada sobre o registro de medicamentos genéricos.

Resolução CFF nº 349, de 20 de janeiro de 2000 - Estabelece a competência do farmacêutico em proceder a intercambialidade ou substituição genérica de medicamentos.

Resolução CNS nº 280, de 7 de maio de 1998 - Estabelece como objeto da Política de Medicamentos Genéricos, integrada a Política Nacional de Medicamentos, a promoção da disponibilidade do medicamento genérico no mercado brasileiro e o seu acesso as diferentes camadas da população.

Resolução RE nº 119, de 12 de abril de 2004 - Para fins de registro de medicamentos genéricos e similares, e eleição de medicamentos de referência, considera-se drágea e comprimido revestido a mesma forma farmacêutica, quando se tratar de liberação imediata). Republicada em 02/06/05.

Resolução RDC nº 123, de 12 de maio de 2005 - Obriga os estabelecimentos que dispensam medicamentos, nos termos da Lei nº. 5.991, de 19 de dezembro de 1973, a manter à disposição dos consumidores lista atualizada dos medicamentos genéricos que comprovou a comercialização do produto, conforme relação divulgada no dia 15 de cada mês pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e disponibilizada no seu sítio eletrônico (www.anvisa.gov.br).

Resolução RE nº 1315, de 31 de maio de 2005 - Recomenda a empresa, detentora ou requerente dos registros de similar e genérico de um mesmo medicamento, que comunique o vínculo entre estes dois processos no ato de protocolo de qualquer petição, para que eles sejam submetidos a uma única análise.

Decreto nº 3.675, de 28 de novembro de 2000 - Dispõe sobre medidas especiais relacionadas com o registro de medicamentos genéricos.

Decreto nº 3.718, de 3 de janeiro de 2001 - Dá nova redação a dispositivos do Anexo ao Decreto nº 3.675, de 28/11/2000.

Decreto nº 3.841, de 11 de junho de 2001 - Dá nova redação a dispositivos do Decreto nº 3.675, de 28/11/2000.

Decreto nº 4.204, de 23 de abril de 2002 - Dá nova redação ao artigo 1º do Decreto nº 3.675, de 28/11/2000.

Decreto nº 3.181, de 23 de setembro 1999 - Regulamenta a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

MEDICAMENTOS SIMILARES

Resolução - RDC nº 17, de 03/03/2007 Regulamento Técnico para Registro de Medicamento Similar (Retificação)

Resolução RDC n.º 51, de 15 de agosto de 2007 - Altera o item 2.3, VI, do Anexo I, da Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007 e o Anexo da Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007.

Resolução RDC n.º 53, de 30 de agosto de 2007 - Altera os itens 1.2 e 2.1, ambos do item VI, do Anexo da Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007.

Resolução RE nº 119, de 12 de abril de 2004. (Para fins de registro de medicamentos genéricos e similares, e eleição de medicamentos de referência, considera-se drágea e comprimido revestido a mesma forma farmacêutica, quando se tratar de liberação imediata). Republicada em 02/06/05.

Resolução RE nº 1315, de 31 de maio de 2005. Recomenda a empresa, detentora ou requerente dos registros de similar e genérico de um mesmo medicamento, que comunique o vínculo entre estes dois processos no ato de protocolo de qualquer petição, para que eles sejam submetidos a uma única análise.

MEDICAMENTOS NOVOS

Resolução RDC nº210, de 02 de setembro de 2004. Dá nova redação a artigos das Resoluções - RDCs nºs 136, 134 e 133, de 29 de maio de 2003.

Considerações Finais

O campo de atuação do profissional farmacêutico voltado à produção em escala industrial de medicamentos, indubitavelmente requer forte integração e dedicação ao cumprimento das regras sanitárias previstas ao segmento.

O profissional enfrenta no seu dia a dia desafios e metas e exigências regulatórias que exigem treinamento e aperfeiçoamento constante incentivando a busca incessante da formação continuada. Assim sendo, a comissão de indústria farmacêutica do CRF-PR comprometida no diagnóstico das pendências desse contexto, objetiva sugerir diretrizes que possam contribuir no treinamento, abertura e consolidação do papel do profissional farmacêutico.

Finalizando, convidamos a todos os profissionais que atuam nesse segmento industrial que nos enviem sugestões para a melhoria do material ora apresentado, assim como temas para treinamentos e cursos que possam contribuir para materialização dos propósitos da nossa categoria.

“O papel do farmacêutico no mundo é tão nobre quão vital. O farmacêutico representa o órgão de ligação entre a medicina e a humanidade sofredora. É o atento guardião do arsenal de armas com que o médico dá combate às doenças. É quem atende às requisições a qualquer hora do dia ou da noite. O lema do farmacêutico é o mesmo do soldado: servir.”

“Um serve à pátria; outro serve à humanidade, sem nenhuma discriminação de cor ou raça. O farmacêutico é um verdadeiro cidadão do mundo. Porque por maiores que sejam a vaidade e o orgulho dos homens, a doença os abate - e é então que o Farmacêutico os vê. O orgulho humano pode enganar todas as criaturas: não engana ao farmacêutico. O farmacêutico sorri filosoficamente no fundo do seu laboratório, ao aviar uma receita, porque diante das drogas que manipula não há distinção nenhuma entre o fígado de um Rothschild e o do pobre negro da roça que vem comprar 50 centavos de maná e sene.”

Monteiro Lobato

Referências Bibliográficas

ALLEN, L.J.JR., POPOVICH, N.C., ANSEL, H.C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8ª Ed. 2007. 775 p.

ANVISA. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/medicamentos>. Acessado em 08/02/2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.º 17, de 16 de abril de 2010.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JR, J.M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gazeta Médica da Bahia*, 78 Suplemento. p. 98-106. 2008.

KALIL, J. Da pesquisa fundamental à pesquisa clínica: como dominar as rotas tecnológicas, criando medicamentos e gerando patentes. In: Rafael Guerra, *Buscando uma política de medicamentos para o Brasil*. São Paulo: Febráfarma, p. 22, 2007.

Legislações sanitárias referentes a medicamentos. Disponível em:

<http://www.saude.pr.gov.br/modulos/conteudos/print.php?conteudo=707>. Acesso em: 09/03/2012.

PRISTA, L. N.; ALVES, A.C; MORGADO, R.M.R. Técnica farmacêutica e Farmácia Galênica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. vol. 1, 2 e 3. 5ª Ed. 1996. 1934 p.

Relatório da subcomissão especial aprovado indica dependência externa da indústria farmacêutica. Disponível em:

<http://www2.camara.gov.br/agencia/noticias/SAUDE/206588-RELATORIO-APROVADO-INDICA-DEPENDENCIA-EXTERNA-DA-INDUSTRIA-FARMACEUTICA.html>. Acessado em: 09/12/2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: curricular development. Geneva, 1997.



MANUAL

Diretrizes da Indústria Farmacêutica

Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná