

# Introdução aos recursos regulatórios

## Visão geral

Agências governamentais globais supervisionam setores selecionados para confirmar se os fabricantes seguem as regulamentações elaboradas para a segurança do consumidor. Instalações de processamento de alimentos, fazendas de laticínios, fabricantes de vacinas e medicamentos e bancos de sangue estão entre os setores inspecionados para proteger os consumidores de produtos inseguros (FDA, 2021). As indústrias farmacêutica e biotecnológica produzem medicamentos que salvam vidas para “uso no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças” (FDA, 2021). Essas indústrias controlam os processos de fabricação e limpeza no mais alto nível para garantir a saúde e a segurança dos consumidores.

Agências reguladoras governamentais e organizações do setor desenvolvem diretrizes para garantir que os fabricantes de produtos farmacêuticos e de biotecnologia tenham processos de limpeza robustos. Este artigo fornecerá uma visão geral dos recursos relacionados à validação de limpeza nas indústrias farmacêutica e de biotecnologia.

## Agências governamentais

### Administração de Alimentos e Medicamentos

Em 1993, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), uma agência reguladora dos Estados Unidos, publicou um documento de referência intitulado “Validação de Processos de Limpeza” para orientar a indústria farmacêutica e de biotecnologia na criação de um processo de limpeza consistente e eficaz.

A validação da limpeza é o processo que comprova que o equipamento de fabricação é limpo de forma completa e adequada para reduzir contaminantes ou resíduos a um nível aceitável. Os procedimentos detalhados de limpeza incluem, mas não estão limitados a protocolo de limpeza, partes responsáveis, estudos, amostragem e métodos analíticos (STERIS, 2020). Um relatório de validação de limpeza deve mostrar que um processo de limpeza é válido por meio de evidências de controle de contaminação e redução de resíduos.

Tabela 1. Lista resumida de agências reguladoras globais da indústria farmacêutica (FDA, 2021).

Autoridade de Saúde	Acrônimo	Local
Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil	ANVISA	Brasil
Administração Nacional de Produtos Médicos, anteriormente Administração de Alimentos e Medicamentos da China	NMPA, anteriormente CFDA	China
Agência Europeia de Medicamentos	EMA	Europa
Administração de Alimentos e Medicamentos	FDA	Estados Unidos
Divisão de Produtos de Saúde e Alimentos da Health Canada	HPFB	Canadá
Autoridade Reguladora de Produtos de Saúde, anteriormente Conselho Irlandês de Medicamentos	HPRA, anteriormente IMB	Irlanda
Ministério da Segurança de Alimentos e Medicamentos da Coreia	KFDA	Coreia
Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde	MHRA	Reino Unido
Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	PMDA	Japão
Organização Mundial da Saúde	OMS	Multinacional

Ao desenvolver um relatório de validação de limpeza, a FDA exige que as indústrias farmacêutica e de biotecnologia sigam as Boas Práticas de Fabricação (cGMPs) atuais descritas no Código de Regulamentações Federais (CFR) Título 21. Os regulamentos cGMP são os requisitos mínimos que a indústria deve seguir para a fabricação, processamento e embalagem de um produto medicamentoso (FDA, 2021). As partes 210 e 211 do 21 CFR descrevem os requisitos, métodos, instalações e controles necessários para a fabricação de medicamentos (FDA, 2021).

## Agências Reguladoras Globais

Além da FDA, existem organizações globais e farmacopeias para supervisionar a segurança, a fabricação e a eficácia dos medicamentos. A Tabela 1 descreve uma lista resumida de várias autoridades reguladoras globais.

## Diretrizes e padrões da indústria

Além das agências reguladoras governamentais, os fabricantes também podem consultar os padrões do setor para obter diretrizes adicionais sobre tópicos específicos.

## Organização Internacional de Padronização

A Organização Internacional de Padronização (ISO) publica documentos de orientação em diversos campos e tópicos (ISO, 2021). A indústria farmacêutica depende da ISO 9001:2015 para requisitos específicos relacionados ao sistema de gestão da qualidade dentro de uma organização (ISO, 2021). A ISO 9001 é uma certificação cobijada obtida por fabricantes que aderem aos critérios de um sistema de gestão da qualidade (ISO, 2021).

## Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica

Os fabricantes não apenas limpam frequentemente os equipamentos para evitar contaminação microbiana, mas a limpeza também previne a contaminação cruzada de um produto para outro. Isso é crucial para garantir que os ingredientes ativos de um produto farmacêutico não afetem o próximo lote do produto, que pode ter um ingrediente ativo ou concentração diferente.

A Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica (ISPE) oferece formação e recursos relacionados ao gerenciamento de contaminação cruzada com uma Linha de Base de Fabricação de Produtos Farmacêuticos Baseada em Risco (Risk-MaPP). A abordagem Risk-MaPP ajuda os fabricantes a entender o risco de contaminação cruzada (ISPE, 2021).

## Farmacopeia dos Estados Unidos

A Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) fornece diversas diretrizes para fabricantes de produtos farmacêuticos. O fato de um fabricante produzir um produto estéril ou não estéril determina o nível de carga biológica permitido, impactando consequentemente os protocolos de limpeza. Produtos estéreis incluem injetáveis, como bolsas intravenosas usadas em hospitais. Em um ambiente de fabricação estéril, a expectativa é que não haja contaminação microbiana, uma tarefa impossível em qualquer ambiente. Como as injeções administram o medicamento diretamente no corpo do paciente, qualquer presença de contaminação microbiana pode ter um impacto severo no bem-estar do paciente. Produtos não estéreis incluem produtos de venda livre que as pessoas tomam por via oral. Na fabricação não estéril, presume-se um nível baixo e controlado de biocarga. (STERIS, 2020).

Os seguintes recursos são comumente usados na indústria para a fabricação de produtos não estéreis:

- USP 42 <1111> Exame Microbiológico de Produtos Não Estéreis: Critérios de Aceitação para Preparações Farmacêuticas e Substâncias para Uso Farmacêutico
- USP 42 <1112> Aplicações da Determinação da Atividade da Água em Produtos Farmacêuticos Não Estéreis
- USP 42 <1115> Controle de Biocarga de Substâncias e Produtos Farmacêuticos Não Estéreis
- USP 42 <60> Exame Microbiológico de Produtos Não Estéreis – Testes para o complexo Burkholderia cepacia
- USP 42 <61> Exame Microbiológico de Produtos Não Estéreis: Testes de Enumeração Microbiana

## Associação de Medicamentos Parenterais

A Associação de Medicamentos Parenterais (PDA) publica relatórios técnicos. O Relatório Técnico Número 29, Pontos a Considerar para Validação de Limpeza, e o Relatório Técnico Número 49, Pontos a Considerar para Validação de Limpeza de Biotecnologia, servem como material de referência adicional para a indústria. Esses relatórios técnicos expandem a orientação da FDA sobre “Validação de Processos de Limpeza”.

## Conselho Internacional para Harmonização

Com unidades de produção em países ao redor do mundo às vezes atendendo aos mercados doméstico e internacional, é necessário que os fabricantes cumpram diversas agências reguladoras globais. O Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) se concentra no alinhamento de diretrizes globalmente. O ICH publica diversas diretrizes com contribuições de várias agências reguladoras e organizações do setor para promover a padronização de qualidade, segurança e eficácia para os fabricantes (ICH, 2021).

## Resumo

As indústrias farmacêutica e de biotecnologia são obrigadas a seguir regulamentações federais, implementar diretrizes do setor e inspeções para garantir que os produtos regulamentados sejam seguros (FDA, 2021). Para garantir a segurança do produto, é obrigatório um programa de limpeza completo para atender aos limites adequados de contaminação microbiana ou de carga biológica. O uso de recursos como diretrizes do setor, padrões e a experiência técnica da STERIS dá suporte à qualidade e segurança do produto. A STERIS Life Science tem uma equipe de Serviços Técnicos dedicada para dar suporte aos nossos clientes para que atinjam seus objetivos de validação de limpeza.

**Você tem alguma pergunta técnica? Entre em contato com os especialistas da STERIS!** <https://www.sterislifesciences.com/education-and-training/meet-the-experts/ask-the-experts>

## Lista de Recursos

Tabela 2. Lista de recursos para a indústria farmacêutica (EMA, 2021), (Comissão Europeia, 2021).

Organização	Documento	Título
Administração de Alimentos e Medicamentos	21 CFR Título 21 Parte 210	Boas Práticas de Fabricação Atuais na Fabricação, Processamento, Embalagem ou Armazenamento de Medicamentos; Geral
Administração de Alimentos e Medicamentos	21 CFR Título 21 Parte 211	Boas Práticas de Fabricação Atuais para Produtos Farmacêuticos Acabados
Agência Europeia de Medicamentos	Eudralex Volume 4 Parte I: Capítulo 3	Guia de BPF da UE Parte I: Requisitos básicos para medicamentos: Capítulo 3: Instalações e Equipamentos
Agência Europeia de Medicamentos	Eudralex Volume 4 Parte I: Capítulo 5	Guia de BPF da UE Parte I: Requisitos básicos para medicamentos: Capítulo 5: Produção
Agência Europeia de Medicamentos	Eudralex Volume 4 Anexo 7	Fabricação de produtos fitoterápicos
Agência Europeia de Medicamentos	Eudralex Volume 4 Anexo 9	Fabricação de líquidos, cremes e pomadas
Organização Internacional de Padronização	ISO 9001:2015	Gestão da Qualidade
Farmacopeia dos Estados Unidos	USP 42 <1111>	Exame Microbiológico de Produtos Não Estéreis: Critérios de Aceitação para Preparações Farmacêuticas e Substâncias para Uso Farmacêutico
Farmacopeia dos Estados Unidos	USP 42 <1112>	Aplicações da Determinação da Atividade da Água em Produtos Farmacêuticos Não Estéreis
Farmacopeia dos Estados Unidos	USP 42 <1115>	Controle de biocarga de substâncias e produtos farmacêuticos não estéreis
Farmacopeia dos Estados Unidos	USP 42 <60>	Exame Microbiológico de Produtos Não Estéreis – Testes para o complexo <i>Burkholderia cepacia</i>
Farmacopeia dos Estados Unidos	USP 42 <61>	Exame Microbiológico de Produtos Não Estéreis: Testes de Enumeração Microbiana
ISPE	Guia de Linha de Base Volume 7	Fabricação de Produtos Farmacêuticos Baseada em Risco (Risk-MaPP)
Associação de Medicamentos Parenterais (PDA)	Relatório Técnico Número 29	Pontos a Considerar para Validação de Limpeza
Associação de Medicamentos Parenterais (PDA)	Relatório Técnico Número 49	Pontos a Considerar para Validação de Limpeza de Biotecnologia

## Lista de Recursos

EMA. (14 de maio de 2021). *Regulamentação Humana*. Retirado do Guia sobre Boas Práticas de Fabricação e Boas Práticas de Distribuição: Perguntas e respostas: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>

Comissão Europeia. (14 de maio de 2021). Retirado de EudraLex - Volume 4 - Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação (BPF): [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

FDA. (14 de maio de 2021). *Noções básicas da FDA*. Retirado de O que o FDA inspeciona?: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-inspect>

FDA. (14 de maio de 2021). *Recursos de Qualidade Farmacêutica*. Retirado dos Regulamentos Atuais de Boas Práticas de Fabricação (cGMP): <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

FDA. (14 de maio de 2021). *Produtos regulamentados*. Retirado de Human Drugs: <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/human-drugs#drug>

ICH. (14 de maio de 2021). *Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH)*. Retirado de <https://www.ich.org/>

ISO. (14 de maio de 2021). Obtido da ISO 9001:2015 Sistemas de Gestão da Qualidade - Requisitos: <https://www.iso.org/standard/62085.html>

ISO. (14 de maio de 2021). *Família ISO 9001 de Gestão da Qualidade*. Retirado de <https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html>

ISO. (14 de maio de 2021). *ISO-ICS*. Retirado do Catálogo de Normas: <https://www.iso.org/standards-catalogue/browse-by-ics.html>

ISPE. (14 de maio de 2021). Retirado do curso de treinamento Gerenciando Contaminação Cruzada com Risco-MaPP: <https://ispe.org/training/course/cross-contamination-risk-mapp>

PDA. (14 de maio de 2021). *Recursos Regulatórios*. Retirados de sites de autoridades reguladoras globais: <https://www.pda.org/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-resources/global-regulatory-authority-websites>

STERIS. (2020). Programa de Controle Microbiano ou de Carga Biológica: Uma visão geral das diretrizes regulatórias e industriais para fabricação não estéril. *Dica Técnica nº 4056*. STERIS Corporation.