

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Maria Terezinha Rohling

**ANÁLISE COMPARATIVA DA REGULAMENTAÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS DE
FABRICAÇÃO DE INDÚSTRIAS DE PRODUTOS DE HIGIENE E
MEDICAMENTOS**

Florianópolis

2023

Maria Terezinha Rohling

**ANÁLISE COMPARATIVA DA REGULAMENTAÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS DE
FABRICAÇÃO DE INDÚSTRIAS DE PRODUTOS DE HIGIENE E
MEDICAMENTOS**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Flávia Martinello

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rohling, Maria Terezinha
ANÁLISE COMPARATIVA DA REGULAMENTAÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS
DE FABRICAÇÃO DE INDÚSTRIAS DE PRODUTOS DE HIGIENE E
MEDICAMENTOS / Maria Terezinha Rohling ; orientadora,
Flávia Martinello, 2023.
51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Boas práticas de fabricação. 3. ANVISA.
4. Indústria. 5. RDC. I. Martinello, Flávia. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. III. Título.

Maria Terezinha Rohling

Análise Comparativa da Regulamentação das Boas Práticas de Fabricação de
Indústrias de Produtos de Higiene e Medicamentos

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia

Florianópolis, 14 de fevereiro de 2023.

Prof.^a, Dr.^a Liliete Canes Souza
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Flávia Martinello
UFSC

Esp. Ana Cristine Kuntze
Avaliador Externo

Prof.^a Dr.^a Giovana Bazzo
UFSC

Este trabalho é dedicado à minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais, Blásio e Roseli, por tudo e um pouco mais. Obrigada por vibrarem comigo a cada novo conhecimento adquirido e compartilhado.

No decorrer desta graduação houve muitos percalços, mas em todos eles algumas pessoas estiveram ao meu lado: Marcos, Isabel, Daniel e Sérgio, as palavras de apoio, os conselhos e a confiança sempre depositadas em mim, me guiaram para procurar ser uma pessoa sempre melhor do que sou hoje. Gustavo, Gabriel e Horácio, nos dias que pensei em desistir, ter o sorriso de vocês me motivou a continuar. Nicolas, por me lembrar todos os dias o quanto desejava chegar até aqui e pelo amparo nesse percurso. Às minhas cunhadas e meu cunhado, aos meus sogros e amigos, agradeço-os por estarem comigo nesta caminhada.

À “Nossa Senhora” na qual sempre depus minha confiança.

À minha psicóloga, que conheci no final desta etapa e foi crucial para a finalização desta. Cláudia, obrigada por me abraçar como paciente e me mostrar que há beleza nas diversas áreas desta profissão.

À minha professora orientadora, Flávia, na qual tive o privilégio de ter a primeira aula prática da graduação. És inspiração e exemplo de dedicação à profissão. Professora, obrigada por embarcar comigo, nesta difícil tarefa.

Aos meus inúmeros professores da graduação, alguns que se tornaram amigos nessa caminhada. Ao professor Alexandre Parize, que além de ensinar físico-química maravilhosamente, teve a sensibilidade de ouvir e aconselhar.

Aos amigos que fiz nos estágios e aos meus supervisores. Cada palavra me incentivou e guiou na direção para este trabalho.

Os regulamentos assemelham-se aos ritos de uma religião, que parecem absurdos, mas moldam os homens (SAINT-EXUPÉRY, 1944).

RESUMO

O conhecimento das regulamentações que norteiam as boas práticas das indústrias de produtos de higiene e das indústrias de medicamentos é fundamental quando se trata de estar em conformidade com os órgãos de vigilância, que são regulados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o objetivo final de preservar a segurança do usuário. A compreensão das regulamentações complementa a formação técnica de profissionais que escolhem atuar na área industrial. O objetivo do presente estudo foi realizar uma análise comparativa da regulamentação das boas práticas de fabricação (BPF) de indústrias de produtos de higiene e de medicamentos. Para tal, foram utilizados como referenciais as publicações no site da ANVISA, artigos e outros trabalhos acadêmicos que corroboraram para a análise comparativa das regulamentações. Foi realizada a comparação da estrutura, do conteúdo e da profundidade dos requisitos das legislações que regulam as indústrias de produtos de higiene e de medicamentos. A estrutura diferente das regulamentações analisadas foi um obstáculo para a detecção das semelhanças e diferenças das regulamentações comparadas – RDC 658/2022 e RDC 48/2013. A presença de alguns requisitos mais específicos ao respectivo âmbito regulado e alguns mais detalhados são as diferenças principais entre as regulamentações analisadas. Apesar de regularem a fabricação de produtos distintos, possuem requisitos semelhantes, por se tratarem de produtos para uso humano, facilitando a transferência de conhecimento entre as áreas e, assim, ampliando o âmbito profissional do farmacêutico.

Palavras-chave: boas práticas de fabricação; ANVISA; RDC; indústria; medicamentos; produtos de higiene.

ABSTRACT

Knowledge of the regulations that guide the hygiene products and the drug industries is fundamental when it comes to complying with the surveillance agencies, which are regulated by the National Health Surveillance Agency (ANVISA), with the ultimate objective of preserving the safety of the user. Understanding such regulations will complement the training of professionals who choose to work in the industrial area. This study aimed to perform a comparative analysis of the regulation of hygiene products and drug industries. To this end, publications on the ANVISA website, articles and other academic studies that corroborated the comparative analysis of regulations were used as references. A comparison was made about the structure, content and depth of the requirements of the legislation that regulates the hygiene products and medicines industries. The different organizational structure of the analyzed regulations was an obstacle to detecting similarities and differences between the compared regulations – RDC 658/2022 and RDC 48/2013. The presence of some requirements that are more specific to the respective regulated scope and some that are more detailed are the main differences between the analyzed regulations. Despite regulating the manufacture of different products, they have similar requirements, as they are products for human use, facilitating the transfer of knowledge between areas and, thus, expanding the professional scope of the pharmacist.

Keywords: good manufacturing practices; ANVISA; RDC; industry; medicines; hygiene products.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Pirâmide de Kelsen	16
Figura 2: Desenho esquemático da Biblioteca Temática ANVISA acerca da regulação dos medicamentos e cosméticos em 2022.	21
Figura 3: Esquema da organização da RDC 48/2013.	28
Figura 4: Esquema da organização da RDC 658/2022.	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Histórico regulamentar das boas práticas de fabricação das indústrias de medicamentos.	25
Quadro 2: Histórico regulamentar das boas práticas de fabricação das indústrias de produtos de higiene.	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF Boas Práticas de Fabricação

DCT Decreto

IN Instrução Normativa

POP Procedimento Operacional Padrão

PRT Portaria

RDC Resolução da Diretoria Colegiada

RE Resoluções

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Organização das normativas brasileiras.	15
1.2 ANVISA	16
1.3 Indústrias	17
1.4 Boas Práticas de Fabricação	19
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo Geral	22
2.2 Objetivos Específicos	22
3 MÉTODOS	23
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 Organização das normativas brasileiras

A Constituição Federal Brasileira de 1988 estabelece, através de normas jurídicas, a formação do Estado. Ainda nesta linha, Diniz (2002, p. 94) pontua:

“Constituição, como Constituição do Estado de Direito, é uma estrutura normativa superior a todas as demais no interior da ordem jurídica, que, de forma sistemática e numa perspectiva dinâmica, constitui e estrutura juridicamente o Estado e suas instituições, dividindo o exercício do Poder Estatal, que é unitário, em funções e órgãos especializados para atender à complexidade de suas tarefas” (DINIZ, 2002).

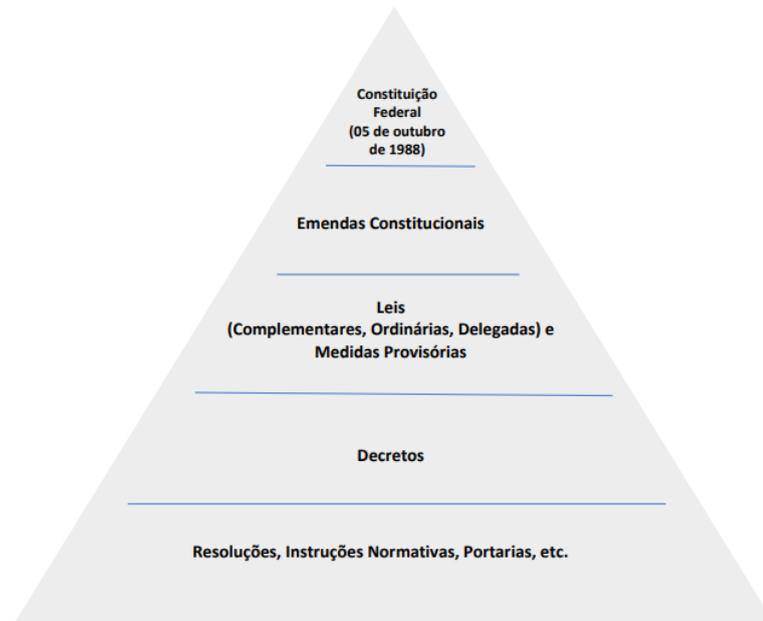
O Estado, através das normas jurídicas, rege diversos segmentos. Essas normas jurídicas podem ser elaboradas segundo o Art. 59 da Constituição:

“Art. 59. O processo legislativo compreende a elaboração de: I - Emendas à Constituição; II - leis complementares; III - leis ordinárias; IV - leis delegadas; V - medidas provisórias; VI - decretos legislativos; VII - resoluções.

Parágrafo único. Lei complementar disporá sobre a elaboração, redação, alteração e consolidação das leis” (BRASIL, 1988).

A importância da ordem hierárquica das normas se deve ao fato de solucionar problemas eventuais de conflito entre elas e garantir um controle constitucional (RECIVIL, 2018). Nas discussões acerca da hierarquia das normas, está a teoria de Kelsen, que atualmente é a que melhor descreve o esquema normativo brasileiro. A teoria de Kelsen pode ser ilustrada pela pirâmide demonstrada seguir:

Figura 1: Pirâmide de Kelsen.



Fonte: Adaptado de Rafael, 2019.

Desta forma temos que a Constituição está no topo da pirâmide. A agência reguladora dos produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária é a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a qual regula o registro, a notificação, a fiscalização, o monitoramento, etc. por meio de resoluções, instruções normativas e portarias.

1.2 ANVISA

A ANVISA foi criada a partir da Lei nº 9.782 em 26 de janeiro de 1999, tendo como objetivo promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle sanitário de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados (BRASIL, 1999).

Para cumprir a Constituição quanto à segurança dos cidadãos brasileiros, fez-se necessária a criação deste órgão regulador visando à saúde dos cidadãos, com a seguinte missão:

“Proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária” (ANVISA, 2022a).

A ANVISA, então, regula os processos e os produtos relacionados à saúde utilizados pela população, em âmbito nacional e nas importações para uso nacional. Na página da agência na internet, é possível encontrar as normativas subdivididas em bibliotecas temáticas, divididas por áreas de interesse (medicamentos, agrotóxicos, alimentos, cosméticos, etc.) encontrando as normativas aplicáveis àquela área. Para assuntos relacionados à biblioteca temática de cosméticos há apresentado Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC, Instruções Normativas – IN, Portarias – PTR, Leis e Decretos – DCT. Para assuntos relacionados à biblioteca de medicamentos há apresentado Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC, Instruções Normativas – IN, Portarias – PTR, Leis, Decretos – DCT, Guias e Resoluções – RE.

1.3 Indústrias

No início do século XX, a indústria farmacêutica mundial apresentava estrutura homogênea e oferta reduzida de seus produtos. Após a Segunda Guerra Mundial, houve fortalecimento da produção de medicamentos baseados na síntese química e diversificação da oferta e demanda por medicamentos. O mercado farmacêutico passou da competição mais ampla para uma de caráter oligopólico. Nos anos 1990, o portfólio dessas indústrias ampliou-se para áreas de saúde animal, produtos de higiene/cuidado pessoal e de nutrição/dietética (KORNIS, *et al.*, 2014).

O patamar de desenvolvimento industrial das nações pode ser inferido pelo domínio tecnológico e produtivo de um país e da sua estrutura produtiva local. Estes elementos são também importantes para determinar a competitividade das nações e a sua participação no comércio internacional (FRANCULINO, *et al.*, 2021).

No Brasil o início da era industrial ocorreu com a então indústria de máquinas e equipamentos em São Paulo no século XIX, em uma economia que tinha como principal atividade a exportação de produtos primários (MARSON,

2015).

No panorama farmacêutico, esse desenvolvimento industrial tecnológico, teve início tardiamente comparado a outros países europeus. Diante deste cenário, o Estado incentivou e forneceu recursos para o estabelecimento e desenvolvimento de laboratórios. Com esse apoio, na década de 60, a indústria farmacêutica nacional contava com aproximadamente 600 empresas, entre distribuidoras, importadoras e laboratórios (TEIXEIRA, 2014).

Com a abertura comercial e a estabilização econômica ao final da década de 1990, a indústria farmacêutica experimentou mudanças específicas em seu ambiente regulatório, com destaque para a publicação da Lei de Propriedade Industrial (nº 9.279 de 14/05/1996) e da Política Nacional de Medicamentos (1998), que propuseram a inserção do medicamento genérico, a atualização permanente da Farmacopeia Brasileira e da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), além da ampliação do parque industrial farmacêutico brasileiro. Além disso, as exigências dos testes de bioequivalência e biodisponibilidade, bem como as certificações de qualidade na produção induziram as empresas farmacêuticas nacionais a modernizar seus parques produtivos e a investir em qualidade (FIOCRUZ, 20--).

O setor dos produtos de higiene pessoal, e ainda mais da área cosmética, apresenta-se dinâmico, tendo grande espaço de crescimento. Este pode ser justificado pela demanda crescente dos produtos e porque tem recebido cada vez mais atenção de investimentos em tecnologias e melhorias de processo (ARAGÃO, *et al*, 2017). Além disso, a heterogeneidade do setor industrial cosmético, com a participação de grandes empresas multinacionais especializadas em segmentos como perfumaria e dermocosméticos, em contraste com diversas pequenas e médias empresas atuando na produção cosmética, traz a inovação e aquece o mercado (ARAGÃO, *et al*, 2017).

1.4 Boas Práticas de Fabricação

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) surgem como uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1967, com o objetivo de melhorar a qualidade dos medicamentos comercializados (VOGLER, 2017). Em 1968, a OMS aprovou documento equivalente ao que o FDA (*Food and Drug Administration*), órgão responsável pelo controle sanitário nos Estados Unidos da América, já havia recomendado em 1963. Este documento se difundiu em todos os países membros e em 1969 a OMS divulgou oficialmente as BPF, como um informe que representava apenas a opinião de um grupo de especialistas internacionais e não uma recomendação da organização (FIOCCHI, *et al.*, 2006). Após a aprovação houve atualizações decorrentes dos avanços tecnológicos. Esses avanços já foram discutidos por alguns autores, como bem colocou Vogler, sobre a fala de Tenner e Lucchese:

“Tenner, discorrendo sobre as iatrogenias decorrentes das novas tecnologias, afirma que o progresso tecnológico impõe uma vigilância cada vez maior para a mesma dose de risco, já que o uso de tecnologias mais avançadas pode produzir resultados melhores, mas exige que seja feito sob estritos controles e critérios. Lucchese expõe exaustivamente as implicações do progresso tecnológico na Vigilância Sanitária. Segundo ele, com algumas exceções (tecnologias novas que simplificam a necessidade de controles), as inovações tecnológicas constituem-se de sistemas mais complexos e poderosos, com maior número de componentes, que intensificam a probabilidade de acontecer algo de errado. Por isso, novas tecnologias demandam maior vigilância, maior conhecimento dos recursos humanos, mais habilidade, maior capacidade individual e experiência (VOGLER, 2017).

A temática de regulação da área industrial relacionada ao âmbito de saúde como um todo, apresenta parâmetros complexos e rigorosos, tendo em vista a manutenção da saúde dos indivíduos, que faz parte da Constituição deste país, conforme Art. 196.

“Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação” (BRASIL, 1988, Art. 196).

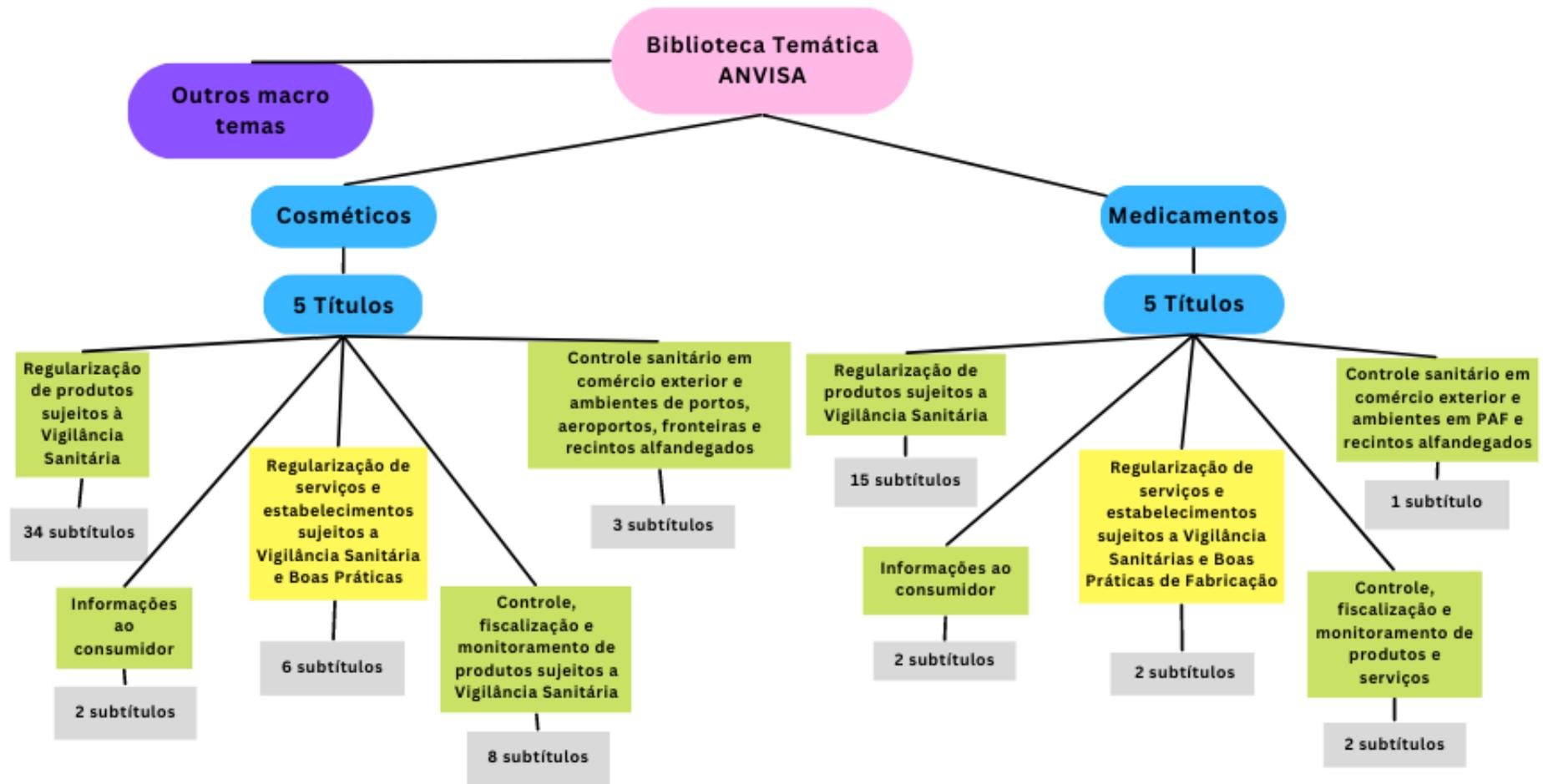
De fato, o avanço tecnológico é um ponto criterioso a ser analisado, e consequentemente, as atualizações nas normativas são constantes.

Atualmente no Brasil, as indústrias de medicamentos devem atender a RDC nº 658 de 30 de março de 2022 e as indústrias de produtos para higiene, a RDC nº 48 de 25 de outubro de 2013, ambas dispõem sobre as boas práticas de fabricação (ANVISA, 2023a, 2023b). Contudo, a temática legislativa pertinente à profissão farmacêutica, ainda é pouco disseminada pelos profissionais da área e isso reflete na quantidade de estudos e artigos na literatura nacional.

Nesse contexto, a indústria de medicamentos e de produtos de higiene oferece várias oportunidades de vagas de trabalho também na área de regulação. Assim, é reconhecida a importância do conhecimento e da compreensão da legislação por parte dos profissionais farmacêuticos que optam por estar inseridos neste âmbito profissional. Além disso, não é de nosso conhecimento a existência de programas de pós-graduação na área, o que justifica a realização deste estudo.

Na biblioteca temática da ANVISA encontra-se, subdividida por áreas, as demais legislações pertinentes a cada macro tema. A Figura abaixo representa os principais títulos das normativas de regulação dos macro temas: medicamentos e cosméticos. As legislações abordadas neste estudo estão destacadas na Figura 2 com os seus subtítulos com cor diferente das demais (amarelo). As especificidades de ambas normativas e a análise comparativa serão apresentadas no decorrer deste estudo.

Figura 2: Desenho esquemático da Biblioteca Temática ANVISA acerca da regulação dos medicamentos e cosméticos em 2022.



Fonte: Figura do autor, 2022.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma análise comparativa da regulamentação das boas práticas de fabricação de indústrias de produtos de higiene e medicamentos.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar a legislação brasileira que regulamenta as boas práticas da indústria de produtos de higiene e de medicamentos.
- Realizar uma análise comparativa das legislações.

3 MÉTODOS

Para desenvolver este estudo, foi realizada uma análise documental utilizando a base de dados da ANVISA/MS – Bibliotecas Temáticas e a Planilha com lista de Normativas Consolidadas, para refinar as legislações vigentes e pertinentes às boas práticas de fabricação. Outras plataformas de informação científica como SciELO, PubMed, LILACS, Google Acadêmico também foram utilizados para uma revisão não sistemática de artigos e publicações que abordam o tema para sustentação da discussão da análise comparativa.

Após seleção, leitura e análise detalhada da literatura utilizada, foi realizada a comparação da estrutura, do conteúdo e da profundidade dos requisitos das legislações que regulam as indústrias de produtos de higiene e de medicamentos por meio de texto corrente e fluxograma para facilitar a visualização.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As legislações que regulamentam as indústrias no âmbito de saúde são passíveis de constantes atualizações. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) para as Indústrias de Medicamentos são reguladas pela RDC 658/2022 e para as Indústrias de Produtos de Higiene, pela RDC 48/2013.

Os objetos das BPF são aqui apresentados em paralelo para maior compreensão, ainda que não fizessem parte do mesmo capítulo nas respectivas regulamentações.

A partir da publicação de ambas normativas, as indústrias teriam um período de um ano para elaboração documental e três anos para conclusão de estudos exigidos pela normativa. A indústria que não cumprir os requisitos é autuada como infração sanitária conforme a Lei nº 6437 de 20 de agosto de 1977, sem acarretar prejuízo de responsabilidade civil, administrativa ou penal.

A recente atualização das BPF para as indústrias de medicamentos apresentou maior prevalência de alteração na formatação textual do que nos requisitos. Foram acrescentados, complementados e alterados poucos artigos da regulamentação em comparação com a versão anterior, a RDC 301/2019. Nessa última atualização, foi incluído um novo artigo, complementado um artigo e alterados outros dois artigos (FIVE Validation, 2022).

O Quadro 1 apresenta o histórico regulamentar das boas práticas de fabricação para medicamentos. Este histórico pode ser encontrado na íntegra no site do Diário Oficial da União.

Quadro 1 - Histórico regulamentar das boas práticas de fabricação das indústrias de medicamentos no Brasil até 2022.

Ato Normativo	Alterado por	Revogado por
Portaria nº 16, de 06/03/1995	Nova norma	Revogada pela RDC nº 134, de 13/07/2001
RDC nº 134, de 13/07/2001	Alterada pela RDC nº 237, de 27/12/2001	Revogada pela RDC nº 210, de 04/08/2003.
RDC nº 210, de 04/08/2003	Não sofreu alterações	Revogada pela RDC nº 17, de 16/04/2010
RDC nº 17, de 16/04/2010	Alterada pela RDC nº 33, de 04/08/2015; Alterada pela RDC nº 234, de 20/06/2018	Revogada pela RDC nº 301, de 21/08/2019
RDC nº 301, de 21/08/2019	Republicada no DOU nº 49, de 12/03/2020; Republicada no DOU nº 78, de 24/04/2020; Retificada no DOU nº 56, de 23/03/2020; Retificada no DOU nº 88, de 11/05/2020; Retificação republicada no DOU nº 91, de 14/05/2020; Alterada pela RDC nº 388, de 26/05/2020; Alterada pela RDC nº 580, de 26/11/2021.	Revogada pela RDC nº 658, de 30/03/2022
RDC nº 658, de 30/03/2022.		Atualmente em vigor

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2023c.

Nesse contexto, Fusinato e colaboradores (2021) destacam o avanço das BPF de medicamentos com a publicação da RDC 17/2010, cujos requisitos eram baseados nos guias da Organização Mundial da Saúde (OMS) e posteriormente a RDC 301/2019, que alinha a produção das indústrias nacionais aos requisitos do Esquema de Cooperação de Inspeção Farmacêutica (PIC/S). A atualização da norma brasileira trouxe requisitos gerenciais para as boas práticas e colocou o Brasil

entre as autoridades reguladoras do PIC/S, aumentando a competitividade internacional dos medicamentos aqui produzidos (FUSINATO, *et al.*, 2021).

O Quadro 2 apresenta o histórico regulamentar das boas práticas de fabricação para produtos de higiene e cosméticos. Este histórico pode ser encontrado na íntegra no site do Diário Oficial da União.

Quadro 2 - Histórico regulamentar das boas práticas de fabricação das indústrias de produtos de higiene e cosméticos no Brasil até 2022.

Ato Normativo	Alterado por	Revogado por
Portaria nº 348, de 18/08/1997.	Nova norma	Revogada pela RDC nº 48, de 25/10/2013
RDC nº 48, de 25/10/2013	Não sofreu alterações	Atualmente em vigor

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2023c.

A RDC 48/2013 incorpora a resolução GMC nº 19/2011 que define as BPF de produtos de higiene, cosméticos e perfumes para o MERCOSUL. A RDC 48/2013 não sofreu atualizações nos últimos anos e não está apontada na agenda regulatória 2021-2023, que apresenta a previsão de atualizações de resoluções (ANVISA, 2020). Este fato pode ter relação com a necessidade de alteração das BPF do MERCOSUL para então atualização da norma brasileira.

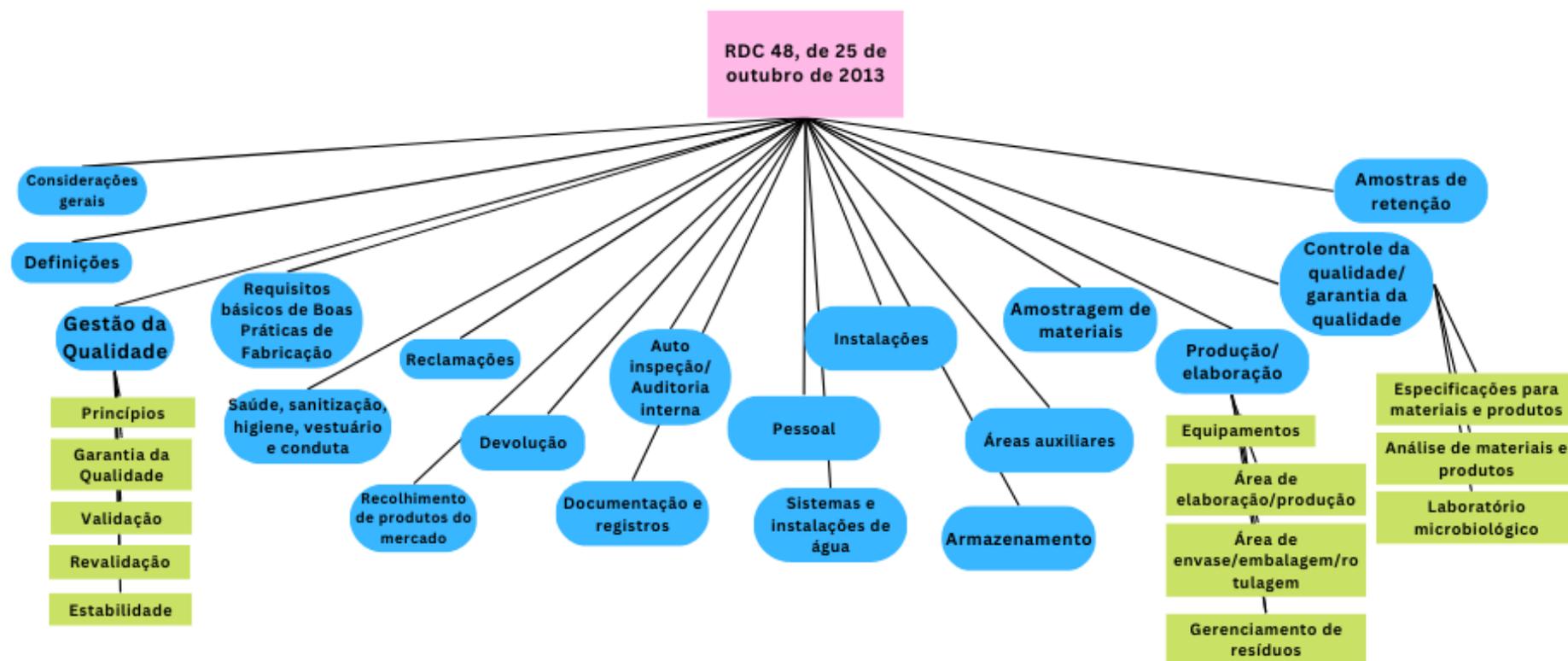
As duas regulamentações se apresentam organizadas de formas diferentes. A RDC 658/2022 trata cada requisito regulatório como artigo, enquanto a RDC 48/2013 apresenta apenas 6 artigos e anexa a GMC nº 19/2011, a qual está organizada em capítulos e subitens sem designação específica. Contudo, os subitens serão aqui tratados como artigos, visto que são os requisitos regulatórios para fabricação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes no Brasil e no MERCOSUL. Assim, enquanto a RDC 658/2022 possui 380 artigos, a RDC 48/2013 possui 274. A RDC 658/2022 trata os subtítulos como seções, enquanto a RDC 48/2013 trata como capítulos.

A RDC 658/2022, que define as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, apresenta mais requisitos em comparação com a RDC 48/2013, que define as Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, talvez pela RDC 48/2013 ser antiga, mas provavelmente pela criticidade do produto fabricado.

As normas gerais previstas na RDC 658/2022 são complementadas pelas diretrizes específicas publicadas pelas Instruções Normativas vinculadas, facilitando a interpretação. Estas Instruções Normativas podem ser encontradas na biblioteca temática da ANVISA, no macrotema de medicamentos, na seção de boas práticas de fabricação. Por exemplo, a produção de medicamentos estéreis deve seguir o que está definido na RDC 658/2022 e a sua respectiva Instrução Normativa complementar, a IN 109/2021 (ANVISA, 2023b).

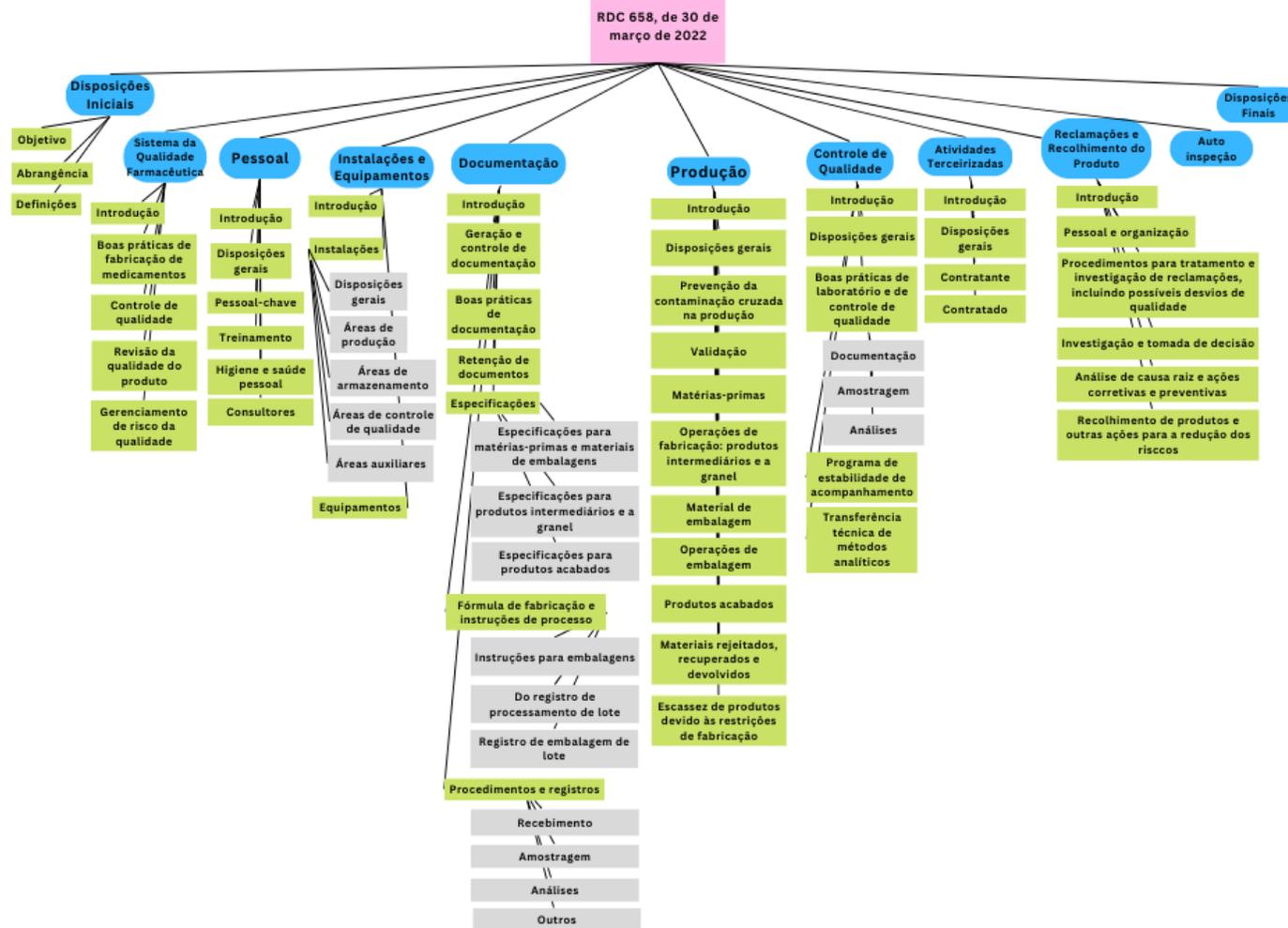
As Figuras 3 e 4 apresentam a organização dos assuntos nas regulamentações. A RDC 48/2013 possui poucas seções e subseções, mas muitos capítulos. A RDC 658/2022 possui menos capítulos, mas mais seções e subseções, sobre os assuntos. Foram utilizadas cores e formas variadas, a fim de facilitar a compreensão da apresentação da organização. As formas elípticas azuis são os títulos dos capítulos, as formas retangulares em verde são as seções/subtítulos e as formas retangulares em cinza, quando aplicáveis, são as subseções.

Figura 3: Esquema da organização da RDC 48/2013.



Fonte: Figura do autor, 2023.

Figura 4: Esquema da organização da RDC 658/2022.



Fonte: Figura do autor, 2023.

O entendimento da estrutura da redação das regulamentações é parte essencial para sua análise. O ponto inicial para a comparação das regulamentações, RDC 48/2013 e RDC 658/2022, é a compreensão da sua organização. A RDC 48/2013 possui uma organização mais simples, com separação dos temas em títulos para abordar um novo assunto. Os artigos são contínuos, não havendo seções que indiquem a classificação do tema que está sendo tratado. Esta organização pode ser decorrente de um modelo estrutural antigo (2013) ou ainda por ter incorporado na íntegra a resolução de BPF do MERCOSUL, seguindo o modelo de origem.

A ANVISA lançou em 2019 um manual para elaboração da redação de normativas.

“Para melhor organização da normativa, os artigos podem ser agrupados nas seguintes categorias de agregação, do maior para o menor: a. Partes, b. Livros, c. Títulos, d. Capítulos, e. Seções e f. Subseções. Usualmente, o agrupamento dos artigos ocorre em Capítulos, seguidos de Seções e Subseções, conforme o caso (ANVISA, 2019).”

Neste sentido, a RDC 658/2022 está no formato recomendado, tornando a resolução mais organizada e abordando os assuntos similares em um mesmo capítulo.

A organização dos temas em ordens diferentes nas regulamentações dificulta a comparação, por isso não seguirá aqui a ordem de uma ou outra resolução.

1. Das Disposições e Considerações Iniciais

A RDC 48/2013 se aplica à indústria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. A RDC 658/2022 se aplica à fabricação de medicamentos, incluindo medicamentos experimentais. Ambos os tipos de indústria devem estar regularizados junto à unidade sanitária competente, nesse caso as vigilâncias

sanitárias. Tanto na RDC 48/2013 quanto na RDC 658/2022, o responsável, detentor do registro, deve assegurar a qualidade dos produtos.

Ambas as regulamentações estabelecem requisitos para instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação das duas linhas industriais discutidas neste estudo.

2. Definições

As definições dos termos utilizados em cada regulamentação são apresentadas no início das mesmas, na forma de glossário em ordem alfabética, para que não haja duplicidade de interpretação dos termos. A RDC 48/2013 apresenta a definição de 45 termos, enquanto a RDC 658/2022 de 55 termos. São observados 22 termos em comum entre as duas regulamentações com definição idêntica e/ou semelhantes – mas que possuem o mesmo significado. A RDC 48/2013 possui outros 23 termos e a RDC 658/2022 possui outros 33 termos diferentes entre si. Pode-se sugerir que esses termos não são encontrados em ambas as regulamentações devido às divergências temáticas e de rigor encontradas nos diferentes segmentos industriais.

Exclusivamente na RDC 48/2013 – Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, observa-se a definição dos termos: Amostragem, Aprovado, Área Dedicada, Área Definida, Auto Inspeção/Auditoria Interna, Boas Práticas de Fabricação, Controle em Processo, Controle de Qualidade, Elaboração, Envasar/embalar, Estabelecimento, Garantia da Qualidade, Gestão da Qualidade, Inspeção, Ordem de Fabricação, Produto devolvido, Produto recolhido, Produto semi-acabado/semi-terminado, Reclamação, Recolhimento de produto, Registro de Lote, Sanitização e Terceirização.

Por outro lado, exclusivamente na RDC nº 658/2022 - Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, observa-se a definição dos termos: Acordo técnico, Ação corretiva, Ação preventiva, Antecâmara, Área limpa, Arquivo mestre da planta, Certificado de análise, Contenção, Data de validade de matéria-prima/insumo, Data de validade de produto, Data de reteste, Desvio, Devolução, Embalagem, Esterilidade, Insumo farmacêutico ativo atípico, Limite de ação, Limite de alerta, Medicamento, Não conformidade, Patrocinador, Protocolo, Reconciliação,

Recuperação, Registro, Relatório, Responsável Técnico, Rótulo, Simulação do processo asséptico, Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA), Sistema informatizado, Solução Parenteral de Grande Volume (SPGV).

Em quantidade expressiva, as definições apresentadas em ambas as regulamentações são concordantes, como sinônimos, e, às vezes, complementares visto que tratam de produtos de uso humano, não havendo margem para duplicidade de interpretação, quando comparadas.

3. Sistema da Qualidade

Enquanto na RDC 658/2022 o capítulo 2, intitulado Sistema da Qualidade Farmacêutica, está subdividido em seções que vão de introdução, boas práticas de fabricação de medicamentos, controle de qualidade, revisão da qualidade do produto a gerenciamento de risco da qualidade, a RDC 48/2013, abrange os tópicos com uma sistemática diferente. Nesta, o capítulo 3 é intitulado como Gestão da Qualidade, e seus subcapítulos são princípios, garantia da qualidade, validação, revalidação e estabilidade. Tópicos como boas práticas de fabricação, ganham um capítulo próprio.

De modo geral, ambas as regulamentações exigem o estabelecimento de um sistema que garanta o controle e a gestão da qualidade, e que nesses estejam incorporadas as Boas Práticas de Fabricação de seus respectivos produtos. Além disso, o sistema e a garantia da qualidade devem definir e documentar medidas a fim de assegurar a qualidade e a segurança dos produtos e processos. Contudo, na RDC 48/2013, não há requisitos de gerenciamento de risco. Em ambas as legislações, é de responsabilidade de todos da empresa a manutenção da qualidade e seus documentos.

Um requisito chave apontado nas regulamentações como boa prática de fabricação é a exigência do Sistema de Qualidade. Atualmente a qualidade é um critério mínimo quando se fala em aquisição de produtos e serviços, levando-se em consideração a crescente concorrência de mercado. A concorrência é colocada por Lobo da seguinte forma:

“A oferta aumentou, assim como a concorrência, e os consumidores começaram a se questionar quanto a utilidade dos produtos e bens que estavam adquirindo. [...] No entanto, a organização produtiva não sofreu alterações, ou seja, a conformidade continuava a ser atingida pela inspeção final, embora de maneira muito mais rigorosa, contribuindo para o aumento da rejeição do produto e, como consequência, para o aumento dos custos de produção (LOBO, 2020).”

Dito isto, consolida-se o entendimento de necessidade e obrigatoriedade de um sistema de qualidade estruturado e eficaz e que seja corretamente implementado e documentado (LOBO, 2020). Podemos destacar que ambas as regulamentações definem que a qualidade é responsabilidade de todas as pessoas da empresa, desde a administração superior ao comprometimento de equipes em todos os níveis de organização, bem como de fornecedores e distribuidores. Ainda, deve ser monitorada efetivamente, prevendo melhorias contínuas de qualidade (ANVISA, 2013, 2022b).

Ambas as regulamentações apresentam requisitos semelhantes, respeitando sua natureza produtiva, para validação de produtos e processos. No entanto, a RDC 48/2013 define uma periodicidade para revalidação de processos, enquanto a RDC 658/2022, sugere de forma geral a revalidação crítica periódica. Isto porque na RDC 658/2022 há um tópico específico sobre a revisão da qualidade de produtos.

Sobre os requisitos de estabilidade, a RDC 48/2013, estabelece que o estudo de estabilidade deve ser realizado durante o processo de desenvolvimento e deve-se manter a guarda das documentações. Na RDC 658/2022 a estabilidade é citada em momentos pontuais, fazendo referência aos estudos na fase de desenvolvimento, mas também no acompanhamento após a comercialização dos medicamentos, além de citar a necessidade de estudos dos produtos a granel e intermediários, que podem ser utilizados em momentos posteriores – de longa duração.

3.1 Controle da Qualidade

O controle da qualidade faz parte do sistema da qualidade, mas ganha capítulos específicos nas legislações. Sobre este assunto, a RDC 48/2013 conta com 44 artigos e a RDC 658/2022 com 67.

Além da qualidade final do produto, as regulamentações preveem o acompanhamento da qualidade do processo produtivo, a fim de minimizar riscos sem um custo elevado. A inspeção de processos durante a fabricação resulta em correção durante o processo produtivo, quando estiver em não conformidade.

Em ambas regulamentações, as atividades da equipe de controle da qualidade são bem definidas e tem como principal objetivo a participação em todas as decisões que possam afetar a qualidade do produto, não se limitando às operações de laboratório. A RDC 658/2022 define que o controle da qualidade deve envolver as especificações da qualidade, os procedimentos, os relatórios de testes e outros considerados necessários, enquanto a RDC 48/2013 define a participação da equipe na elaboração, atualização e revisão destes documentos.

Os laboratórios de controle da qualidade não podem ter circulação desnecessária de pessoas, a fim de evitar contaminações cruzadas, e devem ser apropriados para as tarefas de acordo com a natureza e escala das operações de fabricação. Podem ser utilizados laboratórios externos para essa finalidade, desde que os mesmos estejam em conformidade com os requisitos legais e ainda deve ser declarado nos registros de controle da qualidade. Os laboratórios microbiológicos devem ser organizados de forma a minimizar o risco de contaminação cruzada, a segurança e a preparação dos meios de cultura são pontuadas em ambas as regulamentações. A RDC 48/2013 define que a utilização de testes microbiológicos deve considerar as demais legislações vigentes e os respectivos limites estabelecidos.

Para as regulamentações analisadas, o controle da qualidade é responsável por garantir a padronização, identificação, rastreabilidade e atendimento das especificações de reagentes, soluções e instrumentos volumétricos. Estas especificações devem passar por revisões periódicas. A RDC 48/2013 ainda

complementa a necessidade de estabelecer outro padrão, caso não haja a substância química de referência.

As resoluções definem que os resultados das análises devem ser registrados e avaliados criticamente, e devem atender requisitos especificados nas regulamentações. A análise crítica a ser realizada leva em consideração, algo já previsto pelas boas práticas de fabricação, quando estabelece o treinamento de pessoal. A pessoa que fará análises críticas referentes a qualidade e resultados de análises, deve ser treinada a não ignorar nenhum tipo de informação acerca da qualidade do produto, a fim de garantir eficácia no tratamento dos dados analisados.

A realização de estudos com animais é prevista somente na RDC 658/2022, onde estão definidos os requisitos.

A transferência técnica de métodos analíticos é discutida na RDC 658/2022 em sete (7) artigos, como continuação do capítulo de controle da qualidade, mas não é discutida na RDC 48/2013.

4. Auto inspeção

As regulamentações estudadas, apresentam as inspeções, também chamadas de auditorias internas, com finalidade de monitorar as implementações exigidas pelas boas práticas de fabricação. A frequência estabelecida na RDC 48/2013 para as auto inspeções é de no mínimo uma vez ao ano, por profissional qualificado na área. A RDC 658/2022 não especifica a frequência, mas indica a necessidade de avaliações periódicas, visto que o resultado das mesmas é amplamente utilizado pela alta gestão, e é necessário para outros tópicos abordados na regulamentação.

5. Boas Práticas de Fabricação

Os requisitos apresentados a respeito das boas práticas de fabricação são semelhantes entre as regulamentações. Os requisitos dizem respeito às responsabilidades de todos os colaboradores da indústria, e não individualmente do setor da qualidade, incluindo treinamentos, serviços pós-venda, sistemas de

recolhimento de lotes e atendimentos às especificações, visando a qualidade e segurança do produto.

As boas práticas de fabricação regulamentadas englobam a sistemática para a garantia da qualidade do produto envolvendo todos os aspectos fabris. Rocha e Galende conceituaram as Boas Práticas de Fabricação, em que fazem jus a toda esta cadeia:

“Define-se o conceito de BPF como um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja obrigação é zelar pelo bem-estar da sociedade. Assim, um sistema de garantia da qualidade deve assegurar que os requisitos das BPF sejam realizados. Estes requisitos abrangem o desenvolvimento, produção, controle de qualidade, definições de responsabilidades, realização dos controles necessários nas diversas etapas do processo produtivo, calibração de equipamentos, validação de processos, bem como a determinação de um sistema de logística para certificar-se que os medicamentos e insumos sejam armazenados, distribuídos e manipulados, de maneira a garantir a qualidade ao longo de todo o prazo de validade dos mesmos. Além disso, é imprescindível a execução de auto inspeções regulares, que avaliem a efetividade e o cumprimento do sistema de garantia da qualidade (ROCHA e GALENDE, 2014).”

Atuar em conformidade com a legislação é mandatório para qualquer empresa, mas a conformidade com as BPF também assegura ao fabricante processos eficientes e produto final seguro ao paciente.

6. Higiene e Saúde

Visando a qualidade e principalmente a segurança dos produtos, os requisitos a respeito de práticas higiênicas, e de saúde dos colaboradores também são semelhantes entre as resoluções, incluindo a utilização dos equipamentos de proteção individual ou coletiva.

7. Pessoal

As atividades de cada colaborador e seus cargos devem estar claramente especificadas, os colaboradores instruídos para as suas atividades, bem como para as boas práticas de fabricação. As responsabilidades de cargos de liderança de setores como qualidade e produção, são especificadas pelas regulamentações, levando em consideração a importância de se manter a qualidade e segurança dos produtos e dos pacientes. A apresentação de um organograma bem definido também é um requisito nas resoluções.

8. Documentação

Os requisitos de documentação são estabelecidos de forma semelhante em ambas as regulamentações. A RDC 658/2022 apresenta 38 artigos, no capítulo documentações e a RDC 48/2013 apresenta 11 artigos, no capítulo documentação e registro.

A documentação é parte essencial de um Sistema de Gestão da Qualidade, e está relacionada com todos os aspectos das Boas Práticas de Fabricação. Os documentos devem garantir o seu objetivo, de estabelecer, controlar, monitorar, registrar todas as atividades, que direta ou indiretamente, afetem a qualidade dos produtos. A RDC 658/2022 não preconiza uniformidade de formato dos documentos, e o artigo 115 ainda pontua a existência de dois tipos principais de documentos: as instruções (orientações e requerimentos) e os registros e/ou relatórios. Estes aspectos não são detalhados na RDC 48/2013.

As duas resoluções preveem que a documentação deve ter rastreabilidade, onde estejam claros os registros e alterações realizadas (revisões), de forma identificada com o responsável pela atualização, assinadas e datadas. Os documentos não podem ser alterados, sem aprovação. Nenhum documento deve sugerir ambiguidade e o idioma deve se adequar ao uso pretendido. Os documentos devem ser revisados regularmente e mantidos atualizados, dando atenção a retirada de uso dos documentos que passam a ser obsoletos.

A RDC 658/2022 ainda estabelece as boas práticas aos documentos que são preenchidos de forma manuscrita, que devem ser claros, legíveis e indelévels.

Caso seja necessário refazer uma escrita, esta deve ser documentada pela assinatura e data, quando apropriado, registrar o motivo da alteração e sempre deixar disponível ou legível a informação original.

A retenção de documentos é estabelecida por ambas as regulamentações, que exigem a localização dos registros armazenados, controles seguros que garantam a integridade dos registros e o período de retenção. A RDC 658/2022 define que a documentação de lote deve ser mantida por um ano após a expiração do lote ou por pelo menos cinco anos após a certificação do lote (o que for mais longo). Para medicamentos experimentais, a documentação do lote deve ser mantida por pelo menos cinco anos após a conclusão ou descontinuação formal do último estudo clínico que o lote foi utilizado. O período de retenção para outros tipos de documentos deve ser definido de acordo com a finalidade de suporte. A RDC 48/2013 estabelece que a documentação e registros devem ter um período de retenção mínimo de um ano após o vencimento do lote do produto, estabelecido em procedimentos, de forma que as atividades significativas de produção possam ser rastreadas.

As especificações de cada produto devem atender aos critérios estabelecidos pelas regulamentações. Deve haver uma Fórmula Mestre Padrão para cada produto. A RDC 48/2013 estabelece que a especificação apresente o nome ou código interno do produto, a descrição da forma cosmética do produto, as informações referentes às matérias-primas utilizadas, matérias de envase e embalagem, equipamentos, procedimentos de fabricação, especificações de controle em processo, especificações de controle de envase, produto terminado, ou condições especiais, quando houver, e outras informações pertinentes ao produto. A RDC 658/2022 separa as especificações em embalagens e matérias-primas, produtos intermediários e a granel, e produtos acabados. Cada especificação deve conter as informações pertinentes ao material, citando: descrição do material, instruções para amostragem e análises, requisitos qualitativos e quantitativos de limites de aceitação, condições de armazenamento e precauções, e período máximo de armazenamento antes de uma reanálise. A especificação do produto acabado deve incluir: o nome do produto e código de referência, quando aplicável, fórmula,

descrição da forma farmacêutica e detalhes da embalagem, instruções para amostragem e análises, requisitos qualitativos e quantitativos de limites de aceitação, condições de armazenamento e precauções, e data de validade.

As especificações relacionadas às instruções de processo são chamadas de formas diferentes nas regulamentações. A RDC 48/2013 designa como POP – Procedimento Operacional Padrão e a RDC 658/2022 como Fórmula de Fabricação e Instruções de Processo. A RDC 48/2013 não estabelece quais critérios devem estar nas instruções, apenas identifica quais procedimentos e registros devem existir. A RDC 658/2022 além de identificar os procedimentos e registros que devem existir, também estabelece quais os critérios que devem estar incluídos em cada procedimento.

A RDC 658/2022 apresenta mais detalhes nos requisitos de documentação, especificações e análises. Por outro lado, os critérios de estrutura, higiene e saúde e pessoas, foram mais semelhantes, possivelmente por se tratar de aspectos comuns ao ambiente fabril.

9. Amostragem de materiais

As regulamentações apresentam similaridades nas condições e especificações a respeito de amostragem de materiais. A amostragem deve seguir procedimentos escritos específicos, tendo a finalidade de proteção e preservação da amostra, a fim de apresentar resultados fidedignos ao teste a ser realizado.

10. Reclamações e Recolhimento de Produtos

O tratamento de reclamações deve existir com procedimentos e pessoas designadas para tal, levando em consideração a investigação das mesmas. Deve haver um registro para as reclamações e a realização regular de análise crítica. Seguindo as colocações da RDC 658/2022, quando houver reclamação sem indício de desvio da qualidade, mas que possam representar um possível efeito adverso, a mesma deve ser documentada e comunicada à pessoa responsável pela investigação e tratamento de informações dessa natureza. A investigação de desvios da qualidade deve atender a todos os itens dispostos na regulamentação.

Produtos devolvidos devem ser analisados pelo setor responsável, devendo ser realizado o recolhimento dos produtos após resultado desfavorável. Devem existir procedimentos para retirada de produtos de forma imediata como medida protetiva aos pacientes. Todas as informações para rastreamento dos produtos devem estar disponíveis para a eficiência deste procedimento. Nestas situações, a autoridade responsável deve ser informada com antecedência e atuará em conjunto com a indústria. Em situações de potencial impacto grave à saúde do paciente, as medidas de redução de risco podem ser efetuadas antes da notificação às autoridades. Tanto para a RDC 658/2022 quanto a RDC 48/2013, os produtos que forem recolhidos devem ser segregados e identificados de forma segura até a decisão sobre o destino final. Para medicamentos, as justificativas de reprocesso devem ser discutidas com a autoridade sanitária.

A RDC 658/2022 ainda estabelece critérios e instruções para as investigações, tomadas de decisão, bem como análise de causa raiz e ação corretiva e preventiva.

11. Produção

O capítulo de produção da RDC 658/2022 possui 76 artigos, subdivididos em 11 seções. O capítulo de produção da RDC 48/2013 possui 71 artigos, subdivididos em 3 subtítulos. Ambas discorrem a respeito do setor produtivo fazendo referência ao processo.

As duas regulamentações corroboram que o processo deve seguir o que está descrito na ordem de produção, respeitando os procedimentos definidos, que devem satisfazer os princípios das boas práticas de fabricação. Os materiais e equipamentos necessários à produção devem estar disponíveis e aprovados. Todos os controles devem estar dentro dos limites aceitáveis e quando não estiverem devem ser investigados, registrados e relatados à equipe da qualidade.

Os materiais que forem semielaborados ou a granel devem estar dispostos em locais condizentes para tais produtos, conforme especificações. Deve-se

também garantir que a área de trabalho e equipamentos esteja livre de outros materiais, e que os processos de risco/críticos sejam validados.

12. Instalações

Novamente é observada concordância sobre os aspectos estruturais e de conservação e limpeza das instalações fabris. O projeto arquitetônico deve ser aprovado por autoridade sanitária competente. As instalações e os equipamentos devem ser condizentes com as atividades a serem executadas. A limpeza do ambiente interno e externo ao prédio deve ser executada conforme descrito em procedimentos, e não deve ser capaz de contaminar as matérias primas e produtos ou trazer quaisquer prejuízos.

Na RDC 48/2013 os requisitos para as instalações estão em dois itens distintos. A RDC 658/2022 ainda acrescenta especificações das áreas de produção, como por exemplo, evitar o uso de canaletas abertas, tratamento do ar de ventilação da área de produção, incluindo temperatura, umidade e filtração, etc..

13. Áreas auxiliares, da qualidade e de armazenamento

As áreas auxiliares englobam espaços como de descanso, refeitório, vestiários e sanitários, e áreas de manutenção. Estes espaços não devem ter comunicação direta com os setores produtivos, visando o risco de contaminações primárias e oportunistas, sendo esses pontos bem definidos nos artigos das duas regulamentações.

A área da qualidade deve ser separada do setor de produção, com espaços que permitam as análises sem contaminações cruzadas e que possibilitem o armazenamento adequado de amostras e registros. Além disso, nestes ambientes podem ser encontrados equipamentos de análise que sejam sensíveis a vibrações ou que necessitem de sala exclusiva. Na RDC 658/2022 o tema espaço/área é apresentado em seção independente. Na RDC 48/2013, as especificações destes espaços estão incluídas no tópico a respeito do controle da qualidade. Ainda assim, os requisitos são concordantes. A RDC 48/2013 inclui a possibilidade de

terceirização de ensaios, onde a empresa contratada também deve seguir os requisitos da resolução.

A área de armazenamento é descrita em ambas as regulamentações como uma área controlada, livre de potenciais riscos de contaminação, além de verificação e controle, quando necessário, de parâmetros como temperatura e umidade. Embora neste tópico a RDC 48/2013 possua 31 requisitos a serem cumpridos enquanto a RDC 658/2022 apresenta 9 artigos, a abrangência da temática é similar. Contudo, a RDC 48/2013 apresenta definições organizacionais desta área e sobre a responsabilidade técnica para liberação de materiais nestas áreas, que podem ser matérias primas e produtos finais.

14. Área de envase/embalagens

A área e o processo de embalagens devem ser seguros de modo a garantir que não haja contaminação cruzada, estabelecido em ambas as regulamentações. As áreas e materiais devem estar livres e limpos, e com materiais e documentos somente da operação atual. Os números e nomes de lotes devem estar exibidos em cada estação ou linha de embalagem. Materiais remanescentes e codificados devem ser destruídos e a destruição registrada. Os materiais que não forem codificados podem retornar identificados ao almoxarifado. A avaliação da relação entre o rendimento teórico e o real deve ser realizada, e investigação e justificativa quando houver divergência.

A RDC 48/2013 define o aguardo em quarentena até a liberação do controle da qualidade. Devem ocorrer verificações com leitores eletrônicos, contadores de etiqueta, que garantam a qualidade dos rótulos e etiquetas, além de informações impressas ou em relevo que devem ser resistentes ao desbotamento ou apagamentos. A RDC 658/2022 define controle on-line do produto durante a embalagem, obedecendo a alguns critérios estabelecidos pela regulamentação. Produtos envolvidos em evento incomum só podem ser reintroduzidos ao processo após inspeção especial, investigação e aprovação por parte de pessoal autorizado.

15. Matérias-primas

A RDC 658/2022 apresenta as matérias-primas como seção do capítulo de produção, contendo 16 artigos. A RDC 48/2013 aborda o assunto no capítulo de controle e garantia da qualidade, com 4 artigos.

Em comum, acordam que a liberação e utilização das matérias-primas devem seguir os procedimentos do sistema de gestão e controle da qualidade, que previamente deve garantir a conformidade dos materiais em relação às especificações, incluindo a qualificação, aprovação e manutenção dos fornecedores. As matérias devem ser recebidas com seus respectivos laudos de análise do fabricante/fornecedor. A RDC 48/2013 estabelece a possibilidade de reprocesso, quando viável, com autorização prévia e de acordo com procedimentos definidos. Após o reprocesso, se o material atender as especificações, pode ser aprovado para utilização.

A RDC 658/2022 inclui outros requisitos:

- obrigatoriedade de evidências da aprovação de cada fornecedor/material;
- atualização das equipes envolvidas sobre os fornecedores, a cadeia de suprimentos e dos riscos associados;
- discussão com os fornecedores sobre os requisitos da qualidade dos materiais;
- obrigação dos fornecedores de informar a rastreabilidade da cadeia de suprimentos e os riscos associados formalmente avaliados e verificados periodicamente.

A RDC 658/2022 ainda define que no ato da entrega de matérias-primas devem ser verificados a integridade da embalagem, a correspondência de nota de entrega, o pedido de compra, as etiquetas do fornecedor, e as informações de aprovação pelo fabricante do medicamento, atentando-se ao fato da documentação. Diferentes lotes são analisados e aprovados separadamente, mesmo que sejam da mesma entrega. As informações necessárias nas etiquetas são apresentadas na regulamentação.

Para as BPF de medicamentos, deve existir procedimento para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima e de onde foram retiradas amostras. Podem ser utilizados resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima, desde que seja realizado minimamente em cada lote. As matérias-primas devem ser pesadas por pessoa designada, cada material pesado e

seu peso e volume devem ser verificados independentemente e registrados. Os materiais pesados para cada lote devem ser mantidos juntos e etiquetados como tal.

15.1 Material de embalagem

É estabelecido nas duas regulamentações que, assim como para as matérias-primas, os materiais de embalagem só podem ser aprovados para utilização após análises e atendimento aos requisitos e especificações. Embalagens primárias ou materiais impressos obsoletos, devem ser destruídos e a destruição registrada.

15.2 Produtos acabados

Tanto a RDC 658/2022 quanto a RDC 48/2013 definem que os produtos acabados devem atender às especificações para serem aprovados, incluindo os limites microbiológicos quando especificados. Os produtos devem permanecer em quarentena até a aprovação.

15.3 Materiais rejeitados, recuperados e devolvidos

Este tópico é apresentado em seção independente na RDC 658/2022, mas está em acordo com os requisitos da RDC 48/2013. São especificados os requisitos de separação, armazenamento, análise, devolução e destruição de materiais rejeitados e também de reprocessamento e reanálise de materiais devolvidos pelo consumidor.

16. Contaminação cruzada

A contaminação cruzada deve ser evitada em ambas as indústrias, visto que isso afeta diretamente a qualidade do produto acabado. Essa atenção deve ser dada a partir dos projetos de instalações e equipamentos. A RDC 658/2022 destaca esse

item, destinando uma seção inteira para a definição critérios e cuidados, enquanto a RDC 48/2013 pontua o assunto em alguns artigos.

O artigo 169 da RDC 658/2022 limita a fabricação de produtos não medicinais em áreas e equipamentos destinados à produção de medicamentos. O artigo 172 define o controle de contaminação cruzada por estratégia de gerenciamento de risco da qualidade.

17. Amostras de retenção

A RDC 48/2013 estabelece, em um capítulo com 3 artigos, a retenção de amostras nas embalagens originais de produto acabado. A quantidade deve ser suficiente para permitir duas análises completas nas amostras e devem ser armazenadas por um ano após o vencimento do prazo de validade. A RDC 658/2022 incumbe ao departamento de controle da qualidade o controle da referência e/ou retenção de amostras de materiais e produtos, quando aplicável.

18. Equipamentos e Sistemas

Tanto a RDC 658/2022 quanto a 48/2013 apresentam requisitos referentes a equipamentos e sistemas. A RDC 48/2013 aborda a água utilizada na indústria juntamente com os sistemas, incluindo critérios de adequações, permissões de utilização e origem.

A RDC 658/2022 não apresenta requisitos de qualidade da água, com exceção do artigo que aborda sobre a tubulação da água.

Sobre equipamentos, em ambas as regulamentações, os requisitos enfatizam a necessidade de planos de calibração e validação, bem como a utilização dos mesmos, visando a qualidade e segurança do produto.

19. Escassez de produtos devido às restrições de fabricação

A escassez de produtos é abordada somente na RDC 658/2022, com o objetivo de comunicação da restrição das operações de fabricação, pelo detentor do

registro às autoridades competentes, que possam resultar em desabastecimento do suprimento da restrição de fornecimento.

20. Atividades terceirizadas

A RDC 658/2022 traz um capítulo sobre o assunto de atividades terceirizadas, com 21 artigos, abordando desde o contratante ao contratado. A RDC 48/2013 não aborda o assunto detalhadamente, trazendo ao todo 3 artigos dispersos sobre a temática.

21. Gerenciamento de resíduos

Esse tópico é abordado com detalhes apenas na RDC 48/2013, sendo apresentado como uma seção do capítulo de produção, com 4 artigos. Os resíduos resultantes da fabricação e seus efluentes devem ter o destino final de acordo com a legislação ambiental vigente.

Por fim, ao comparar as duas regulamentações das boas práticas de fabricação para a indústria farmacêutica ou de produtos de higiene e beleza, realizou-se uma revisão dos conteúdos das mesmas e percebe-se que norteiam os procedimentos e requisitos (mínimos) dos processos de fabricação para garantir a qualidade e segurança do produto acabado e dos recursos humanos.

E ainda como pontuou Ramos e colaboradores (2022), com o avanço das legislações do setor e a crescente preocupação com a qualidade dos produtos industrializados, o farmacêutico da qualidade exerce papel decisivo na cadeia de suprimentos farmacêuticos. O farmacêutico gestor da qualidade é uma das especializações mais valorizadas dentro da carreira de Farmacêutico Industrial (RAMOS, *et al.*, 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A estrutura diferente das regulamentações analisadas foi um obstáculo para a detecção das suas semelhanças e diferenças.

A presença de alguns requisitos mais específicos ao respectivo âmbito regulado e alguns mais detalhados são as diferenças principais entre as regulamentações analisadas. Apesar de regularem a fabricação de produtos distintos, as regulamentações comparadas – RDC 658/2022 e RDC 48/2013, possuem requisitos semelhantes, por se tratarem de produtos para uso humano, facilitando a transferência de conhecimento entre as áreas e, assim, ampliando o âmbito profissional do farmacêutico.

Os profissionais que atuam nas indústrias, na área produtiva ou de regulamentação, devem ter o conhecimento e a compreensão das normas vigentes. Ainda, é dever de todos os colaboradores da empresa a execução das atividades dentro das Boas Práticas de Fabricação, mas são os gestores e a área de regulação os responsáveis pelo compartilhamento do conhecimento, treinamento dos colaboradores e cultura das boas práticas de fabricação para a segurança dos usuários.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC Nº 48, de 25 de outubro de 2013. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e dá outras providências** [S. l.], 2013. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0048_25_10_2013.html Acesso em: 05 fev. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas e Respostas: Redação de Normas e Técnica Legislativa** [S. l.], 2019. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33880/5820744/Perguntas+e+Respostas+T%C3%A9cnica+Legislativa/9685f904-79c2-4c25-a672-d30b2a57b8a3?version=1.0> Acesso em: 05 fev. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Agenda Regulatória - Tema 7.21 - Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos** [S. l.], 2020. Disponível em: Acesso em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/2017-2020/temas/medicamentos/arquivos/tema-7-21.pdf>. Acesso em: 05 fev. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Institucional** [S. l.], 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional>. Acesso em: 24 fev. 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC Nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** [S. l.], 2022b. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=31/03/2022&jornal=515&pagina=320> Acesso em: 05 fev. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Biblioteca Cosméticos.** [S. l.], 2023a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/cosmeticos>. Acesso em: 05 fev. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Biblioteca Medicamentos.** [S. l.], 2023b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/medicamentos>. Acesso em 5 fev. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Legislação - Planilha com Lista de Atos Normativos.** [S. l.], 2023c. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/>. Acesso em 16 fev. 2023.

ARAGÃO, Tiago Faquineti; CELLONI, Isabela de Souza; MERLIN, Fabiana Galvão Borges; SANTOS, Lechan Colares. **Boas Práticas de Fabricação como Fator de Qualidade na Indústria de Cosméticos**, 2017. Disponível em: https://sipe.uniaraquuaia.edu.br/index.php/REVISTAUNIARAGUAIA/article/view/617/pdf_12.3 Acesso em: 8 fev. 2023.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. **Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.** [S. l.], 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm. Acesso em: 24 fev. 2022.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm Acesso em: 24 fev. 2022.

DINIZ, Márcio Augusto Vasconcelos. **Constituição e hermenêutica constitucional**. 2. ed. Belo-Horizonte: Mandamentos, 2002.

FIOCRUZ. **Curso de Introdução à Gestão da Inovação em Medicamentos da Biodiversidade: Indústria Farmacêutica no Brasil: um breve panorama**. [S. l.], 20--. Disponível em: https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/boas_vindas.html. Acesso em: 25 fev. 2022.

FIOCCHI, Carlos César; MIGUEL, Paulo Augusto Cauchick. **Um estudo de caso de implementação das boas práticas de fabricação em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: dificuldades e recomendações**. GEPROS, [s. l.], 2006. Disponível em: <https://revista.feb.unesp.br/index.php/gepros/article/view/113/52>. Acesso em: 24 fev. 2022.

FIVE VALIDATION (Brasil). **Principais mudanças da RDC 301/2019 para a resolução 658/2022: Você sabia que a RDC 301/2019 foi revogada pela RDC 658/2022?** [S. l.], 14 jul. 2022. Disponível em: <https://fivevalidation.com/pt-br/principais-mudancas-da-rdc-301-2019-para-a-resolucao-658-2022/#:~:text=A%20ANVISA%20publicou%20no%20dia,n%C3%A3o%20no%20conte%C3%BAdo%20em%20si>. Acesso em: 27 dez. 2022.

FRANCULINO, Kleber Alves da Silva; GOMES, Rogério; HASENCLEVER, Lia. **Política industrial e redes de comércio de medicamentos: os casos do Brasil, Irlanda e Índia no período de 1995 a 2015**. Economia e Sociedade, Campinas, SP, 2021.

FUSINATO, Maryá Nunes; SILVA, Marcos Antônio Segatto. **Boas Práticas de Fabricação na Indústria Farmacêutica no Brasil: Impactos da RDC nº 301/2019**. Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/223611/TCC%20II%20-%20Mary%c3%a1%20Nunes%20Fusinato%20-%20Reposit%c3%b3rio.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em 08 fev. 2023.

KORNIS, George Edward Machado; BRAGA, Maria Helena; PAULA, Patrícia Aparecida Baumgratz de. **Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI**. Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 2014.

LOBO, Renato Nogueirol. **Gestão da Qualidade**. 2ª edição. São Paulo, 2020.

MARSON, Michel Deliberali. **A industrialização brasileira antes de 1930: uma contribuição sobre a evolução da indústria de máquinas e equipamentos no estado de São Paulo, 1900-1920**. Estudos Econômicos, São Paulo, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ee/a/Pht8npZxzQDvRb48z7FTmDL/?lang=pt>. Acesso em: 25 fev. 2022.

RAFAEL, Lucas Henrique de Souza. **Análise do Mandado Coletivo de Busca e Apreensão nas Operações de Garantia da Lei e da Ordem**. 2019. Monografia (Bacharel em Ciências Militares) - Academia Militar das Agulhas Negras, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/5610/1/6437.pdf> Acesso em: 24 fev. 2022.

RAMOS, Elton Nunes; ANDRADE, Leonardo Guimarães de. **Atuação do Farmacêutico no Controle de Qualidade**. São Paulo, 2022. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/4599/1717>. Acesso em: 8 fev. 2023.

RECIVIL. Sindicato dos oficiais de registro civil de Minas Gerais. In Notícias. **CNJ Serviço: Conheça a hierarquia das leis brasileiras**. Minas Gerais, 8 out. 2018. Disponível em: <https://recivil.com.br/cnj-servico-conheca-a-hierarquia-das-leis-brasileiras/>. Acesso em: 24 fev. 2022.

ROCHA, Thiago Galdino; GALENDE, Sharize Betoni. **A importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica**. Uningá. Paraná. 13 mai. 2014. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1593> Acesso em: 05 fev. 2023.

TEIXEIRA, Angélica. **A Indústria Farmacêutica no Brasil: um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos**. Monografia. Ciências Econômicas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filhos (UNESP), campus Araraquara, 2014.

VOGLER, Marcelo; GRATIERI, Tais; GELFUSO, Guilherme M.; CUNHA-FILHO, Marcílio S.S. **As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes**. Fiocruz, [s. l.], 5 maio 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/5705/570562894005/html/>. Acesso em: 24 fev. 2022.