

JOSENILDO FERREIRA DE ALMEIDA

A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

São Paulo
2007

CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS

JOSENILDO FERREIRA DE ALMEIDA

**A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso,
do curso de Farmácia/FMU, sob
orientação do Prof. Ms. Osvaldo
Cirilo da Silva.

**São Paulo
2007**

JOSENILDO FERREIRA DE ALMEIDA

A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso,
do Curso de Farmácia da FMU, sob
orientação do Prof. Ms. Osvaldo
Cirilo da Silva. Aprovado pela
banca examinadora constituída
pelos professores:

Prof. Ms. Osvaldo Cirilo da Silva.

FMU Orientador

Prof^a. Especialista. Jaqueline Suriane Florêncio.
FMU

Prof^a. Ms. Luciane Gomes Faria
FMU

RESUMO

O termo qualidade está presente desde os primórdios dos processos produtivos, porém, não com a mesma definição que temos hoje, onde, qualidade se inicia na compra das matérias primas, não apenas no resultado final do processo. Até pouco antes da Revolução Industrial, o “Artesão”, tinha domínio total do que acontecia durante todo o processo de produção de cada peça individualmente, garantindo com isto a confiabilidade e satisfação, garantida do seu cliente, com a revolução vieram ‘a implementação de novas tecnologias para produção em larga escala, e o “Artesão” deixa de ter contato com 100% do processo e passa a ter contato apenas com produto final. Na indústria farmacêutica não foi diferente, as doenças que antes eram curadas por deuses, passaram a ser curadas por medicamentos simples e selecionados dependendo da enfermidade. Depois desse período inicial muita drogas foram lançadas e utilizadas discriminadamente, não havia controle sobre a produção e nem sobre a origem dos medicamentos. Baseando no conhecimento de qualidade, existente na indústria automobilística, a indústria farmacêutica, mediante a constantes tragédias, dá o pontapé inicial para a evolução na qualidade da fabricação de medicamento, quando Franklin Roosevelt assinou uma nova Lei, em vigor ainda hoje, exigindo comprovação de segurança no uso dos medicamentos, antes de serem colocados a venda e proibiu ‘a venda de muitos medicamentos, por conterem substância perigosas. A partir daí, a evolução do conceito qualidade passou a ser aprimorado e exigido por lei. Em 1975 o conceito de Boas Práticas de Fabricação - BPF foi introduzido no Brasil pela, Secretaria de Vigilância Sanitária. Que através da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA fiscaliza a produção de medicamentos nas indústrias. Atualmente são realizados controle durante todo processo produtivo, e a utilização das ferramentas da qualidade se faz extremamente necessário para o cumprimento da lei.

SUMÁRIO

1.OBJETIVO	07
2.INTRODUÇÃO	08
2.1 Responsabilidade da Qualidade	08
2.2 Era Artesanal (séc.XIX)	08
2.3 Era Industrial (1930 – 1980)	09
2.4 Era Da Informação (1980...)	09
3. O HISTÓRICO DA QUALIDADE	10
4. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	16
4.1. Histórico das Origens das Boas Práticas de Fabricação	16
4.2. Instalações	22
4.3. Pessoal	23
4.4. Matérias Primas e insumos	24
4.5. Documentação	25
4.6. Equipamentos	26
4.7. Garantia da Qualidade	27
5. EVOLUÇÃO REGULATÓRIA NACIONAL	29

6. FERRAMENTAS DA QUALIDADE	32
6.1. Seis Sigma	32
6.2. Ciclo PDCA	34
6.3. Coleta de Dados	35
6.4. Diagrama de Pareto	35
6.5. Brainstorming (“Tempestade de Idéia”)	37
7. CONCLUSÃO	43
8. REFERÊNCIAS	44

1. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é evidenciar a evolução do conceito de qualidade na indústria farmacêutica, levando em consideração os fatos históricos e a própria evolução humana.

2. INTRODUÇÃO

Qualidade é fazer sem erros o que se propõe, continuamente. Fazer certo é não cometer erros de processo, entregar ao cliente o produto ou serviço pronto para o uso.

Alcançar excelência em qualidade requer esforços, requer persistência, requer padronização de processos, pois, sempre que um cliente ficar satisfeito com o produto ou serviço, a qualidade foi alcançada. Clientes satisfeitos atraem novos clientes, porém, clientes satisfeitos não te levam a melhoria de processos, enquanto que a insatisfação de um cliente pode ser interpretada de duas formas, com uma reclamação a mais ou como uma oportunidade de melhoria a mais, além do que, reclamações podem gerar prejuízos, um cliente insatisfeito repassa suas insatisfação com mais facilidade do que um cliente satisfeito. Superar as expectativas de um cliente deve ser o objetivo de qualquer prestador de serviço. Para se alcançar a qualidade desejada é necessário seguir um conjunto de padrões contidos num processo que, em conformidade com as especificações, atende e, por vezes, supera as expectativas dos clientes, essa superação só é possível se esta consciência estiver presente em todos os colaboradores do processo, desde o operador até o fornecedor. Exceder expectativas quer dizer, mais qualidade em menor tempo (CARVALHO, 2006).

2.1 Responsabilidade da Qualidade

2.2 Era Artesanal (séc.XIX)

O artesão se envolve em todas as etapas da produção, da compra dos materiais e insumos até o acabamento e entrega do produto ao cliente.

O artesão é o único responsável pela qualidade (MELLO; BARROS, 1997b).

2.3 Era Industrial (1930 – 1980)

A divisão do trabalho, devido à produção seriada da indústria, cria o *inspetor da qualidade* no final da linha de produção.

O inspetor é o responsável pela qualidade (MELLO; BARROS, 1997b).

2.4 Era Da Informação (1980...)

O profissional é treinado e informado para produzir e garantir a qualidade do que faz.

Autocontrole: cada um é inspetor da qualidade do seu próprio trabalho.

Os trabalhadores assumem a responsabilidade pela qualidade do serviço que faz, é melhor cada um ser responsável pela qualidade de seu trabalho, do que um ser responsável pela qualidade do trabalho de todos (MELLO; BARROS, 1997b).

3. O HISTÓRICO DA QUALIDADE

Para entendermos o conceito de Gestão da Qualidade, precisamos passar um pouco pela história, buscando interpretar esse conceito e sua evolução à luz do ambiente produtivo vigente na época. Se fizermos uma viagem no tempo e perguntarmos a um artesão o que significa qualidade e confrontarmos com trabalhadores de diversas épocas posteriores, receberemos respostas bastante diversa. O artesão era um especialista que tinha domínio completo de o todo o ciclo de produção, desde a concepção do produto até a pós-venda. Nessa época, o cliente estava próximo do artesão, explicando suas necessidades, as quais o artesão procurava atender, pois sabia que a comercialização de seus produtos dependia muito da reputação da qualidade, que, naquele tempo, era comunicada boca a boca pelos clientes satisfeitos (BERGAMO, 2000).

Nesse sentido, o artesão tinha em sua abordagem de qualidade alguns elementos bastante modernos, como o atendimento às necessidades de seus clientes. Por outro lado, conceitos importantes para a área da qualidade moderna, como o de confiabilidade, conformidade, metrologia, tolerância e especificação, ainda eram embrionários. Além disso, o foco do controle de qualidade era o produto, não o processo, feito via inspeção de todos os produtos pelo artesão (MELLO; BARROS, 1997b).

Esses paradigmas ainda encontravam eco no final do século XIX, quando a maior montadora de automóveis a Panhard e Levassor (P & L), montava seus veículos atendendo às necessidades dos clientes, a montagem destes veículos era artesanal, portanto não havia dois carros iguais. Um grupo de artesões altamente qualificado era responsável pela fabricação dos componentes e peças específicos e, posteriormente, pela montagem do veículo e pelo teste, ou seja, um processo semelhante à fabricação de um protótipo atualmente. Naquele tempo, era comum ocorrer tamanho diferente de veículo de um mesmo modelo, devido à necessidade de ajuste nas peças feitas separadamente por diferentes artesãos, sem a utilização adequada dos conceitos de qualidade (CARVALHO, 2006).

Nesta época, o carro era um produto para poucos, como ter um avião ou helicóptero hoje, e, embora alguns fabricantes ainda produzissem carros desta forma até a primeira guerra mundial e alguns até hoje, como o Rolls Royce, esses

paradigma foi abandonado por essa indústria. Veio então a revolução industrial, que trouxe nova ordem produtiva, a padronização de produção em larga escala. Então vieram as máquinas projetada para obter grandes volumes de produção e surge uma nova organização de trabalho que permite alcançar a produção em massa. A produção em massa encontrou na linha de montagem seu modelo ideal. O trabalho foi totalmente separado e, portanto, os trabalhadores tinham domínio apenas de uma pequena fração do trabalho, que era repetida varias vezes ao longo da jornada de trabalho. O modelo de administração taylorista, ou administração científica, também retirou dos trabalhadores as etapas de concepção e planejamento. Nesta época surgiu a função de Inspetor, responsável pela qualidade do produto (BERGAMO, 2000).

As necessidades dos clientes não eram direcionadas da concepção do produto. Da linha de montagem da Ford, no período de 1908 a 1927, saía apenas um modelo, Ford T, ou como era conhecido Ford Bigode, e em uma única cor, preta. Isso não foi empecilho para que esse produto se tornasse o carro do século, chegando a 15 milhões de unidades vendidas. Pela primeira vez, o carro se tornará um produto acessível à classe trabalhadora, mudando o conceito dessa indústria, que investiu em capacidade, para atender à demanda, que, então, era maior que a oferta. Por outro lado, essa também foi uma época de grande evolução do conceito de controle de qualidade, e Ford também teve papel importante nessa disciplina. Imaginem o quanto era difícil encaixar as peças nas linhas de montagem, sem os conceitos de especificações, tolerância e conformidades estivessem desenvolvidos (MELLO; BARROS, 1997b).

Para viabilizar sua linha de montagem, Ford investiu muito na intercambialidade das peças e na facilidade de ajuste, adotando um sistema padronizado de medida para todas as peças, como o modelo de linha de montagem se difundiu não só na indústria automobilística, mas também em outros setores industriais, tornou-se importante investir no desenvolvimento de áreas como a metrologia, sistema de medidas e especificações, para garantir a intercambialidade das peças. Embora nessa época o foco do controle de qualidade ainda fosse à inspeção, já se encontravam elementos importantes que viria ser o conceito de qualidade que priorizava uma abordagem voltada à produção e à conformidade. Contudo, nesse período, deixaram de ser priorizados alguns aspectos importantes da gestão da qualidade moderna, como o conhecimento das necessidades do

cliente e a participação do trabalhador, que eram enfatizados no período artesanal. Foi um pouco depois, em 1924, que o conceito de controle de qualidade deu um novo solto, quando Walter A. Shewhart criou os gráficos de controle, ao fundir conceito de estatística à realidade produtiva da empresa de telefonia (Bell Telephone Laboratories). Shewhart também propôs o ciclo PDCA (Plan, Do, Check, Action), que direcionaria as atividades de análise de solução do problema (CARVALHO, 2006).

Na década de 30, o controle de qualidade evoluiu bastante, com desenvolvimento do sistema de medidas, das ferramentas de controle estatísticos do processo e do surgimento de normas específicas para essa área. Surgiram técnicas de amostragem, que reduziu as inspeções a 100% (antes, geravam elevados custos indiretos). As normas britânicas e americanas de controle estatístico da qualidade são também desse período. Foi também nessa época que os experimentos de Elton Mayo e a escola das relações humanas começaram a questionar a alienação no trabalho e a importância da participação do trabalhador. Esse trabalho pioneiro, aliado aos estudos de Maslow, McGregor e Herzberg, nas décadas seguintes, sobre motivação humana, teve grande influência nos programas de qualidade no período pós-guerra, em especial na composição do modelo japonês. No período da segunda guerra mundial, as conquistas do controle estatístico da qualidade se difundiram, mas foi no período pós-guerra que novos elementos surgiram na gestão da qualidade (BERGAMO, 2000).

Nos Estados Unidos, a área de qualidade se consolidou. Em 1945 a primeira associação de profissionais da área da qualidade a Society of Quality Engineers. Posteriormente, foi fundada em 1946 a American Society for Quality Control (ASQC), atualmente American Society for Quality (ASQ), com importantes nomes da área de qualidade, como Joseph M. Juran, que é membro fundador. Pouco depois, em 1950, também seria criada a associação japonesa de cientistas e engenheiros, a JUSE (Japan Union of Scientists and Engineers), com papel importante na área da qualidade. Foi na década de 1950 que as primeiras associações da área da qualidade e seu impacto nos custos foram tecidas e foi proposta a primeira abordagem sistêmica. Em 1951, Juran lançou a publicação *Planning and Practices in Quality Control*, que apresentava um modelo que envolvia planejamento e levantamentos de custos da qualidade. Já Armand Feigenbaum foi o primeiro a tratar a qualidade de forma sistêmica nas organizações, formulando o sistema de controle

da qualidade total (TQC Total Quality Control), que influenciaria fortemente o modelo proposto pela International Organization for Standardization (ISO), a série ISO 9000. No final dessa década, em 1957, Philip B. Crosby lançou os elementos que criariam o programa Zero Defeito, que foi muito popular na época, tanto em programas militares como empresas (CARVALHO, 2006).

Enquanto isso, no outro lado do mundo, o Japão lutava pela reconstrução no período pós-guerra. Nesse período, dois importantes teóricos da área da qualidade estiveram no Japão, W. Edwards Deming e Juran. Esses teóricos influenciaram a criação do modelo japonês, mas também foram influenciados por esse mesmo modelo. Deming, que exerceu forte influência na criação do modelo japonês, tinha forte orientação estatística e foco no controle de qualidade, mas em sua estada no Japão incorporou aspectos relacionados à participação dos trabalhadores e da alta gerência como fundamentais para a boa gestão da qualidade. Foi criado em 1951 em homenagem a Deming, o prêmio Deming, que seria atribuído à empresa que mais se destacasse na área da qualidade em cada ano. Só no final da década de 1980 surgiu um prêmio similar nos Estados Unidos, o Prêmio Malcom Baldrige (1987), e posteriormente, na Europa, o Prêmio Europeu da Qualidade (1991), e também no Brasil, Prêmio Nacional da Qualidade PNQ em 1992 (BERGAMO, 2000).

O modelo japonês, Company Wide Quality Control (CWQC), que foi traduzido no Brasil como controle da qualidade por toda empresa ou controle da qualidade amplo empresarial, traria vários elementos novos à gestão da qualidade, que seriam associados àqueles já presente no modelo ocidental (TQC). Vários teóricos orientais tiveram também forte influência nesse novo modelo. Taiichi Ohno, um dos grandes idealizadores do modelo Toyota de produção, que ficaria conhecido como produção enxuta ou Lean Production, influenciou a qualidade, sobretudo pela aversão ao desperdício (ou Muda, termo em japonês). Em sua luta contra o desperdício, um dos alvos foi à eliminação da inspeção e, para tal, precisou devolver aos trabalhadores a responsabilidade pela qualidade do que produziam, para que pudessem interromper a produção assim que uma não-conformidade ocorresse no sistema, intervindo em tempo real e evitando a produção de peças defeituosas. Além disso, Ohno reservava um horário periodicamente para que os trabalhadores, em equipe, discutissem melhorias no processo. O conceito de melhoria contínua era fundamental no modelo japonês, ou melhor, na busca da perfeição (Raiem), conforme advogada por Maasaki Imai. Outro elemento importante no modelo japonês era o sistema de parcerias e

alianças com fornecedores. A seleção e o desenvolvimento dos fornecedores já eram um fator crítico para o sucesso das empresas japonesas, em que as redes de fornecimentos, conhecidas como Reiretsu, apresentavam padrões de colaboração e parceria muito diferenciados, com o conceito de qualidade assegurada. Shigeo Shingo também colaborou para eliminação de desperdícios da qualidade com a proposição de dispositivos à prova de erros (ou Poka Yore, termo em japonês), bem como desperdício de tempos de preparação, com seu modelo de troca rápida de ferramentas. Kaoru Ishikawa teve também importante papel no modelo japonês, contribuindo na formulação do Company Wide Quality Control (CWQC) e na difusão das sete ferramentas da qualidade, que viriam a ser amplamente utilizadas pelos círculos de controles de qualidade (CCQs), como ficaram conhecidos os grupos de melhoria, e atualmente ainda em uso em diversas organizações (MELLO; BARROS, 1997b).

O sucesso do modelo japonês, que na década 70 já mencionava aferição dos defeitos em partes por milhão, enquanto no Ocidente as métricas ainda eram calculadas em porcentagens, provocou forte interesse nas organizações pelos programas de qualidade. Nas décadas seguintes, os modelos TQC e CWQC foram implementados com entusiasmo pelas empresas e se difundiram rapidamente. Em 1987, em meio à expansão da globalização, surgiu o modelo normativo da ISO (International Organization for Standardization) para área da Gestão da Qualidade, a série 9000, Sistema da Garantia da Qualidade. Embora, em algumas situações, essa norma, que é de caráter voluntário, pudesse ter sido utilizada como barreira técnica às exportações, de maneira geral ela facilitou a relação de clientes e fornecedores ao longo da cadeia produtiva dispersa geograficamente. O processo de seleção de fornecedores, utilizando essa norma como critérios qualificadores, eliminou os enormes contingentes de auditores que as empresas mantinham, passando a utilizar as certificações e as auditorias de terceira parte, credenciadas para esse fim. A ISO 9000 difundiu-se rapidamente, tornando-se um requisito de ingresso em muitas cadeias produtivas, em especial a automobilística, que não tardou a criar diretrizes adicionais, como a QS 9000, que convergiram para uma especificação técnica ISO TS 16949, em 1999, para todo o setor. Em 2000, foi feita a terceira revisão da série, ISO 9000:2000 que trouxe novos elementos, passando a adotar uma visão de Gestão da Qualidade e não mais garantia da qualidade, introduzindo elementos da gestão por processo, gestão por diretrizes e foco no cliente. Vale ainda destacar a norma de

Gestão Ambiental ISO 14000, publicada em 1996, que tem forte relacionamento com a série ISO 9000 (MELLO; BARROS, 1997b).

Assim, chegamos a alguns elementos da Gestão da Qualidade moderna, que paradoxalmente recupera alguns atributos da época artesanal, como a busca da proximidade às demandas do cliente e maior customização, embora uma customização em massa, ou seja, também com escala. No final da década de 60, Mizuno e Akao colaboraram para resgatar a proximidade com clientes, propondo o método Desdobramento da Função Qualidade, QFD (Quality Function Deployment). Esse resgate da importância dos clientes e a percepção da qualidade como um critério competitivo, passível de fornecer vantagem competitiva, trouxe alguns teóricos de estratégia e administração para área da qualidade, como Garvin, que em seu trabalho discutiu o impacto estratégico da qualidade. Também Akao tratou da importância do alinhamento estratégico da área da qualidade como estratégias do negócio, o que chamou de desdobramento das diretrizes (BERGAMO, 2000).

O programa mais recente de Gestão da Qualidade surgiu no final da década de 80, na Motorola, chamado Seis Sigma. Contudo, essa ferramenta só se popularizou no final do século passado e século XXI. Esse programa apresenta várias características dos modelos anteriores, como o pensamento estatístico típico da época de maior ênfase no controle da qualidade e na análise e solução de problemas. No Seis Sigma existe uma preocupação com o uso sistemático das ferramentas estatísticas. Seguindo um ciclo batizado de DMAIC (Define Measure Analyse Improve Control), sigla que representa as etapas de definir, medir, analisar, melhorar e controlar, o que também remete ao ciclo PDCA. É importante ressaltar, contudo, que esse método vai além do pensamento estatístico, pois promove um alinhamento estratégico da qualidade, desdobra em projetos, cujos ganhos, em algumas empresas, somam cifras expressivas (CARVALHO, 2006).

4. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Dentro do conceito de qualidade, na indústria farmacêutica, a qualidade está intrínseca as Boas Prática de Fabricação.

4.1. Histórico das Origens das Boas Práticas de Fabricação.

O histórico das origens das Boas Práticas de Fabricação remonta os primórdios da civilização humana passando pelos Sumérios na Mesopotâmia, 3500 anos a.C., época em que a cura das doenças era prerrogativa dos deuses, Código de Hamurabi, 2000 a.C. Na cultura egípcia, “Terra dos Faraós” ou “morada dos deuses” já existia uma rica farmacopéia, o Papiro de Ebers que listava 800 medicamentos e 700 drogas. A prática médica egípcia era baseada em atos de magia. Existiam diferentes tipos de sacerdotes, deuses e todo conhecimento, incluindo medicina. Eles eram chamados Phar-maki, expressão que deu posteriormente origem a palavra farmácia (SILVA, 2003).

A partir dos gregos iniciou-se a substituição da cura pelos deuses pelo uso da medicina racional com Hipócrates, considerado o Pai da Medicina. A principal característica da filosofia grega era o diagnóstico cuidadoso e a seleção correta do remédio a ser usado na doença. Antes desse período, a cura do paciente era atribuída aos deuses. No período romano surgiu o primeiro medicamento selado e com marca registrada que era uma droga feita com gotas de sangue e terra isolados do Lemnos. O falso medicamento perdurou até a idade média, quando o seu uso fracassou diante da peste bubônica. Antes na medicina árabe, a preparação de medicamentos era parte do trabalho médico, no entanto, com o aumento do número de medicamentos os médicos foram forçados a se especializarem em farmacologia o que contribui para a futura separação das profissões. Os árabes produziram mais de 2000 medicamentos, muitos extraídos de fontes animais, vegetais e minerais, e se ocuparam de prevenir a venda de venenos e drogas danosas à saúde humana. O regime árabe de inspeção de drogas e alimentos era absolutamente rígido (SILVA, 2003).

As doenças epidêmicas que afetaram a Europa no final da idade média como peste Bubônica, Lepra e Sífilis eram dificilmente combatidas, devido a existência de alquimistas que preparavam poções mágicas, como ferramenta terapêutica contra as doenças. A época era propícia para a comercialização de medicamentos ineficazes fruto do charlatanismo. O progresso vindo com o renascimento favoreceu a prática médica diante do uso de medicamentos e como consequência gerou disputa entre médicos e apotecários (farmacêuticos) contribuindo para a separação destes grupos. As pessoas comuns não tinham acesso aos médicos e nem aos apotecários devido aos elevados preços das suas drogas. Esta situação contribuiu para que as massas de pessoas pobres passassem a se automedicar utilizando os medicamentos patenteados. Originalmente, estes medicamentos patenteados eram aqueles que o Rei dizia ser “true and first” (primeiro e verdadeiro). O primeiro medicamento patentado (indicado para a cura da gota) consistia de um líquido obtido por destilação de ossos humanos. Os medicamentos patenteados foram muito populares na Inglaterra, mas foi nas colônias americanas que eles realmente prosperaram (SILVA, 2003).

Em meados do ano de 1600, as cidade de Boston e Salen haviam se tornado um sucesso de colonização e no início do ano de 1700 já existiam pelo menos 40 lojas apotecárias em Boston. Durante a guerra revolucionária houve uma redução da produção de medicamentos em larga escala em solo americano. Nesta época, a proteção patetaria passou a ser exigida para medicamentos de marca registrada cujos ingredientes eram mantidos sigilosamente e recebiam a designação de “nostrum remedies” (remédios para qualquer doença). Os primeiros estágios de industrialização e urbanização das cidades americanas resultaram em sérias consequências para a saúde pública. Doenças como tuberculose, febre tifóide, febre amarela apresentaram elevados níveis de incidência. Neste período, os fundadores dos remédios patenteados passaram de 20 remédios locais para 1500 (SILVA, 2003).

Durante a guerra civil americana houve um grande aumento na fabricação dos “nostrum remedies”, conseqüentemente, sob o argumento do patriotismo, os vendedores ambulantes não tinham escrúpulos em vender estes medicamentos. O grande aumento das vendas destes “nostrum remedies” ocorreu após essa guerra. A venda destes falsos medicamentos gerou o montante de 18.000.000 de dólares. Um destes medicamentos citados era o “Birney’s Catarrh cure” que continha 4% de

cocaína. Em 1905 existiam 50.000 diferentes medicamentos patenteados proporcionando 100.000.000 de dólares em negócios no ano. Os fabricantes destes medicamentos investiam milhões de dólares em propaganda e a imprensa, quando se manifestava era em favor dos fabricantes (BERGAMO, 2000).

Um dos heróis que lutaram contra os abusos dos medicamentos patenteados foi Harvey Washington Wiley, chefe do Bureau of Chemistry e precursor do atual Food and Drug Administration (FDA). Samuel Hopkins Adams escreveu “Great American Fraud” (A Grande Fraude Americana), posteriormente transformado em seriado abordando o charlatanismo dos medicamentos patenteados. Diante deste grave contexto americano, em 30 de junho de 1906 o Presidente Theodore Roosevelt proibiu a venda de muitos medicamentos devido a presença de substâncias perigosas como ópio, cocaína, cloral hidratado, álcool e outras substâncias. Apesar dos abusos a nova Lei passou a proteger o público após 1906. O Decreto desta nova Lei ocorreu após a tragédia em que 107 pessoas morreram intoxicadas pelo uso de um medicamento contendo sulfanilamida tendo como solvente etilenoglicol. O fabricante testou o solvente quanto a aparência, fragrância e dulcor, mas falhou no aspecto toxicidade (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA, 1987).

Em 1938 Franklin Roosevelt assinou uma nova Lei, em vigor ainda hoje, exigindo comprovação de segurança no uso dos medicamentos antes de serem colocados a venda. Em dezembro de 1940, o Laboratório Winthrop Chemical Company de Nova York colocou a venda comprimidos de sulfatiazol contaminados com fenobarbital levando a morte aproximadamente 300 pessoas. A tragédia levou o FDA a investigar detalhadamente as condições de fabricação desse Laboratório e, também, reter os comprimidos remanescentes no mercado. A investigação revelou numerosas falhas na planta fabril e sérias irregularidades no tocante aos procedimentos de busca do produto no mercado (recall). Este incidente estimulou o FDA a exigir do Laboratório Winthrop controles rígidos de fabricação dos seus produtos, principalmente do sulfatiazol (SILVA, 2003).

A partir desta tragédia, o FDA passou a exigir maior rigor e controles padronizados na produção de todos os medicamentos. Em 1951 foi decretada uma emenda a Lei dos medicamentos dividindo em duas categorias, primeiro aqueles que eram seguros para o uso sem a supervisão do médico e podiam ser vendidos sem prescrição, “over de counter” (ao longo do balcão) venda livre, segundo aqueles

que exigem a prescrição médica para segurança dos pacientes. Em 1962 na Europa foram noticiados milhares de casos de recém nascidos apresentando má formação congênita nos membros, causados pelo uso da droga alemã chamada Talidomida, que fora utilizada por suas mães durante a gravidez. Esta tragédia contribuiu para que o Congresso Americano aprovasse emendas a Lei de 1938, no sentido de estabelecer severos controles na investigação das novas drogas. As novas drogas deveriam comprovar eficácia e segurança no uso. O FDA deveria ser notificado de efeitos adversos dessas novas drogas. Outros pontos importantes da emenda a Lei contribuíram para aumentar as exigências no processo de fabricação de medicamentos. Assim, se o medicamento avaliado apresentasse adulteração, era considerada violação ao regulamento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), portanto a fabricação estaria sujeita a interdição (VOGLER, 2007).

A ênfase que foi dada ao regulamento das drogas, serviu de guia para as Boas Práticas de Fabricação e afetou diretamente todas as empresas fabricantes de medicamentos. É importante que o emprego das BPFs tenha o adequado entendimento das razões históricas que levaram a sua necessária aplicabilidade atual. A United States Pharmacopeia e o National Formulary de 1906 a 1940 foram os principais códigos dos padrões básicos dos medicamentos nos Estados Unidos. Eles expressavam a vontade do Congresso no tocante aos padrões de fabricação dos medicamentos e o F.D.A. era o órgão responsável pela fiscalização. Esta separação de funções foi reconhecida como uma das forças do sistema americano de controle de qualidade pelo fato de que a Agência responsável em exigir o cumprimento da Lei de alimentos e drogas não tinha o dever de criar a Lei. Esta separação de poderes definida constitucionalmente passou a ser respeitada mundialmente (BRASIL, 2003).

Em 1975 a Organização Mundial de Saúde introduziu as Boas Práticas de Fabricação através da Norma Técnica 567. Boehlert. J.P., em 1992, publicou um artigo de revisão intitulado “Pharmaceutical Quality – A 15-Year Retrospective” sobre as mudanças ocorridas após 15 anos de implantação das Boas Práticas de Fabricação nos EUA. O autor relatou que em 13 de fevereiro de 1976 através do “Federal Register” foram publicadas mudanças nas “Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products”. Durante três anos consecutivos travou-se um diálogo entre indústria farmacêutica e o FDA com o objetivo de esclarecer os diferentes aspectos das mudanças propostas pelo novo regulamento.

As mudanças implantadas causaram impacto financeiro inflacionário, pois exigia das indústrias investimentos em planejamento e pessoal. O período posterior a 1979 se caracterizou pelo surgimento dos “guidelines” ou guias de direção para as diferentes áreas da indústria farmacêutica (MORETTO, 2001).

Alguns destes guias apresentados foram: Guia para Inspeção para Sistemas Computadorizados em Processos de Fabricação; Guia sobre Princípios Gerais de Processos de Validação; Guia de Inspeção na Fabricação de Matérias Primas Farmacêuticas. Em 11 de outubro de 1991 o Federal Register propôs uma emenda ao regulamento cGMP exigindo dos fabricantes de produtos estéreis a utilização de esterilização terminal nos produtos que não sofressem alterações pelo calor. O fato motivador advinha da detecção pelo FDA de casos de septicemia ocasionados pelo uso de Soluções Parenterais de Grande volume contaminadas. Novamente a indústria foi compelida a discutir a mudança e rever os seus procedimentos. A atividade regulatória intensa do FDA ocasionou drásticas mudanças na natureza do trabalho realizado pelos departamentos de controle de qualidade das indústrias sendo que algumas ainda não dispunham deste departamento. Muitos procedimentos importantes foram então introduzidos na rotina como; teste de estabilidade, testes de validação de métodos analíticos, aplicação de parâmetros estatísticos nos testes de controle, revisão e aprovação dos Procedimentos Operacionais Padrão e Protocolos de Validação para atendimento as exigências regulatórias em conformidade com as cGMP, treinamento do pessoal (FDA, 1987).

No mesmo período, também ocorreram mudanças na Pharmacopeia Americana (USP) e no Formulário Nacional (FN). Comparando a edição de 1975 com a de 1990 destes códigos, foram revistas 26 monografias com mudanças das metodologias analíticas. Em 1975 a distribuição era: 6 métodos titulométricos, 15 métodos por U.V., 1 método por C.G., 3 métodos polarográficos e 1 método por coluna cromatográfica. Em 1990 a distribuição passou a ser: 4 métodos titulométricos, 8 métodos por U.V. e 14 métodos por H.P.L.C (SILVA, 2003).

O sistema de inspeções criado pelo FDA na década de 70 decorreu dos inúmeros casos de septicemia detectados, a idéia básica do conceito de validação era assegurar que as empresas cumprissem rigorosamente os procedimentos escritos de forma responsável nas operações produtivas e de controle de qualidade. As Boas Práticas de Fabricação consistem em um conjunto de regras escritas que definem e padroniza os procedimentos, as práticas, os métodos de controle de

qualidade, as condições do ambiente de trabalho, as edificações, os equipamentos e sua respectiva manutenção, o controle de todos os estágios intermediários e os pontos críticos da fabricação dos medicamentos (FDA, 1987).

É indispensável inspecionar completamente a produção, durante a fabricação de medicamentos, para garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos que recebe. Nenhuma operação deve ser deixada ao acaso quando as substâncias fabricadas podem ser decisivas para salvar vidas ou para recuperar ou conservar a saúde. Em 1975 a Organização Mundial de Saúde introduziu as Boas Práticas de Fabricação através da Norma Técnica 567. No Brasil as Boas Práticas de Fabricação passaram a ser adotadas a partir de 1970 por adoção das empresas multinacionais. Posteriormente, a Portaria 14 da Secretária de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, publicada em 1995 estabeleceu a seqüência de inspeções objetivando avaliar atendimento às Boas Práticas de Fabricação no Brasil (SILVA, 2003).

Gerenciamento da Qualidade na Fabricação de Medicamentos: filosofia e elementos essenciais. O gerenciamento da qualidade é o aspecto da função de gerenciamento que determina e implementa a "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e direções globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa. Os elementos básicos do gerenciamento da qualidade são: uma infra-estrutura apropriada ou "sistema de qualidade", englobando a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos e os recursos; ações sistemáticas e precisas para assegurar que determinado produto (ou serviço) satisfaça as exigências quanto à sua qualidade. A totalidade dessas ações é chamada "Garantia da Qualidade". Dentro de uma organização, a Garantia da Qualidade serve como ferramenta de gerenciamento. Em situações contratuais, a Garantia da Qualidade serve também para gerar confiança no fornecedor. Na fabricação e no fornecimento de medicamentos, o termo "Garantia da Qualidade" engloba elementos tais como a estrutura organizacional, os processos e os procedimentos. Os conceitos de Garantia da Qualidade, de BPF e de Controle de Qualidade são aspectos inter-relacionados do gerenciamento da qualidade (MORETTO, 2004).

Estão descritos nas Boas Práticas de Fabricação de forma que sejam enfatizadas as suas relações e a fundamental importância para a fabricação de medicamentos. Os procedimentos a serem adotados por empresas farmacêuticas,

em termos gerais, devem induzir a que suas diretrizes básicas sejam contempladas com os pontos fundamentais (RIENZO, 2002).

4.2. Instalações

As instalações da fábrica devem ser projetadas com a finalidade de proporcionar a fabricação adequada e facilidades de armazenagem. Uma das causas do acidente ocorrido em 1941 foi à inadequada instalação da área de comprimidos que propiciou a contaminação do sulfatiazol pelo fenobarbital, como anteriormente descrito. Posteriores ao acidente, muitos outros episódios de conseqüências graves a pacientes, associados à administração de medicamentos fez com que o FDA se fortalecesse, criando normas rígidas para as plantas físicas industriais. A Norma Técnica 567 já recomendava que o ambiente de produção de formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos, drágeas e cápsulas, deveriam ser isoladas das demais áreas da fábrica. O processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas como os comprimidos, seja por via seca ou por via úmida, ocorre sempre com a emissão de material particulado, pós, para o ambiente. Testes modernos de contagem permitem a detecção quantificada das partículas suspensas no ambiente de produção (APOSTOLOPOULOU, 2007).

A legislação sanitária atual do país, RDC 134 de 13 de julho de 2001 editada pela ANVISA, revogou a Portaria SVS/MS N °16, de 06 de março de 1995 considerando a necessidade de atualizar as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, com o objetivo de acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias, nos últimos anos, e a relevância de documentos nacionais e internacionais a respeito do tema; considerando as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), sobre Certificação de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, objeto do comércio internacional. Na primeira parte, onde são abordados os elementos essenciais e a filosofia do gerenciamento da qualidade na fabricação de medicamentos, no tocante as instalações, resumidamente temos que: “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 e devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza. 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 (BRASIL, 2003).

4.3. Pessoal

O pessoal responsável pela produção e garantia de qualidade deve ser devidamente qualificado pela educação, experiência, histórico de competência e perfil de confiabilidade para assegurar a integridade do produto. O estabelecimento e a manutenção de um sistema de Garantia da Qualidade e a fabricação de medicamentos dependem das pessoas que os realizam. Por essa razão, deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades, pelas quais o fabricante é responsável. Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em procedimentos escritos e ser claramente compreendidas por todos os envolvidos. O fabricante deve ter um número suficiente de pessoas qualificadas. As responsabilidades atribuídas a cada funcionário não devem ser tão extensas de modo a colocar a qualidade do produto em risco. A empresa deve ter um organograma. Todos os funcionários em situações de responsabilidade devem ter suas atribuições especificadas e definidas por escrito e ter a autoridade suficiente para desempenhá-las (TARGA, 2007).

Treinamento O fabricante deve mediante um programa escrito e definido, treinar as pessoas envolvidas nas áreas de produção, nos laboratórios de controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto. Além de treinamento básico sobre a teoria e a prática das

BPF, o pessoal recentemente contratado deve participar do programa de integração e receber treinamento apropriado quanto às suas atribuições e 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, em áreas onde há risco de contaminação, onde são manipulados materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, devem receber treinamento específico (BRASIL, 2003).

4.4. Matérias Primas e insumos.

Os insumos, matérias primas farmacêuticas, devem ser apropriadamente estocados e testados antes do uso; os recipientes claramente identificados e os registros de cada lote indicando sua origem, controle e disposição. Todos os materiais e produtos devem ser postos em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados pelo controle de qualidade, para uso ou distribuição. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados sob condições apropriadas de acordo com os procedimentos estabelecidos pelo fabricante. A separação dos lotes e a rotatividade do estoque devem obedecer a regra: primeiro que expira, primeiro que sai (PEPS) (PENDERGAST; MCMURRAY, 2001).

Todos os aspectos da produção e do controle das matérias-primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser discutidos entre o fabricante e os fornecedores. Não é permitida a mistura de lotes diferentes, para formar um novo lote, mesmo que seja do mesmo fabricante. As embalagens devem ser limpas externamente e, quando necessário, rotuladas com os dados correspondentes. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados e relatados ao departamento de controle de qualidade devendo ser investigados. Materiais de embalagem. A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser

realizados da mesma forma que para as matérias primas. Todos os padrões de referência devem ser guardados e utilizados de maneira que não tenham sua qualidade afetada (BRASIL, 2003).

4.5. Documentação

As ordens de fabricação devem ser mantidas, com instruções claras de todos os itens na preparação dos produtos, com as execuções obedecidas e registradas lote a lote. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e, deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF. Tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo. Além disso, tem a finalidade de garantir que a Pessoa Autorizada tenha todas as informações necessárias para decidir se libera ou não determinado lote de medicamento para venda, além de possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio de qualidade. Todos os documentos podem ser reunidos em uma única pasta, ou permanecerem separados, facilmente disponíveis, constituindo o registro do lote de fabricação. Os documentos devem ser redigidos, revistos e distribuídos somente às pessoas designadas (BRANDÃO, 2001).

Eles devem atender a todas as etapas de fabricação, autorizadas pelo registro. Os documentos originais devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização prévia. O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo: o título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, precisa e corretos. Além disso, devem ser dispostos de forma ordenada e serem de fácil verificação (FDA, 1987).

Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original. Os documentos devem ser regularmente revistos e atualizados. Quando determinado documento for revisto, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão substituída. Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indelévels. Deve ser deixado espaço suficiente para cada entrada de dados. Toda alteração efetuada em qualquer

documento deve ser assinada e datada, a alteração deve possibilitar a leitura da informação original. Quando for o caso, deve ser registrado o motivo da alteração (MACEDO, 2007).

4.6. Equipamentos.

Os equipamentos usados nos processos devem ser limpos entre os diferentes lotes; todos os materiais em processo e equipamentos envolvidos devem ser devidamente identificados; os equipamentos devem ser validados periodicamente. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros e permitir limpeza e manutenção adequadas de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira e sujeira e, em geral, evitar todo efeito que possa influir negativamente na qualidade dos produtos (BRASIL, 2003).

Todos os instrumentos utilizados devem ser devidamente identificados. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem ter a capacidade e a precisão requerida e devem ser periodicamente calibrados. Os instrumentos e os equipamentos do laboratório de controle devem ser adequados aos procedimentos de análises previstos e em número suficiente ao volume das operações (ZANATTA, 2007).

Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar quaisquer riscos para os produtos. Os processos de limpeza e lavagem dos equipamentos não devem constituir fonte de contaminação. Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade, se possível, caso contrário, deve estar devidamente identificado (GARVEY, 2006).

4.7. Garantia da Qualidade.

A unidade de garantia de qualidade deve ter instalação adequada para avaliação e reavaliação necessárias quanto à identidade, eficácia, pureza e atributos de qualidade a cada lote do produto, bem como de todos os materiais direta ou indiretamente integrantes do processo de fabricação. 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 BPF e outros fatores, incluindo o projeto e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados na finalidade deste Regulamento (BRASIL, 2003).

Um sistema apropriado da Garantia da Qualidade, aplicado à fabricação de medicamentos, deve assegurar que:

- a) medicamentos sejam projetados e desenvolvidos considerando a necessidade do cumprimento das BPF;
- b) operações de produção e controle sejam claramente especificadas por escrito e as exigências de BPF cumpridas;
- c) responsabilidades gerenciais estejam claramente especificadas, na descrição de cargos e funções;
- d) sejam tomadas providências quanto à fabricação, suprimento e à utilização correta das matérias-primas e materiais de embalagem;
- e) todos os controles necessários sejam realizados nas matérias-primas, produtos intermediários, produtos a granel e produto terminado, bem como realizar outros controles necessários durante o processo, além das calibrações e das validações;
- f) produto terminado seja corretamente processado e conferido, segundo procedimentos definidos;
- g) medicamentos não sejam expedidos antes que o pessoal autorizado confirme, que cada um dos lotes tenha sido fabricado de acordo com os requisitos do registro e os regulamentos relevantes a produção, controle e liberação;
- h) sejam fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir, que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e

subseqüentemente manuseados, de forma que a qualidade dos mesmos seja mantida por todo o prazo de validade;

i) 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 (BUSH, 2007).

5. EVOLUÇÃO REGULATÓRIA NACIONAL.

Nos últimos 60 anos o Brasil passou por muitas modificações no cenário industrial farmacêutico. Do ponto de vista regulatório, as modificações aceleraram em 1999, após criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e perduram até hoje. Com a frenética publicação de regulamentos e consultas públicas, praticamente a cada semana, alterando consideravelmente o cenário farmacêutico atual, exigindo um número cada vez maior de farmacêuticos nos mais diversos setores das indústrias, em especial nas áreas de segurança e controle de qualidade, bem como de assuntos regulatórios e registro de medicamentos (HENRIQUES, 2003).

Em 1946, a publicação do decreto 20.397 regulamentou o funcionamento da indústria farmacêutica no Brasil. Toda indústria ou importadora deveria obter prévia licença do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicamento (SNFM) tendo na sua direção técnica um responsável legalmente habilitado. As especialidades farmacêuticas, produtos industrializados por laboratórios nacionais ou internacionais, deveriam obter licença no SNFM previamente à comercialização, com validade de dez anos. A concessão da licença baseava-se na comprovação de novidade ou aplicação terapêutica vantajosa para o produto, sendo que, de acordo com seu Art.63§ 1º, no período de dois anos após a publicação de sua licença em Diário Oficial da União, outras empresas poderiam requerer licença do produto similares ao público (DIAS, 2005)

A revisão da legislação industrial farmacêutica ocorreu trinta anos depois, em 1976, com a publicação da Lei 6.360, que foi regulamentada em 1977, pelo Decreto 79.094. Esta legislação passou por diversas modificações porém permanece atualmente em vigência. Quanto aos critérios para registro de medicamento, a principal modificação se constituiu na exigência de comprovação de eficácia e segurança do produto. No entanto, a revisão legal de registro de medicamentos similares ocorreu apenas em 1999, através da Lei 9.782, alterando a redação do Art.21 da Lei 6.360/76. O período de 1976 a 1999 foi marcado por poucas, mas significativas mudanças anunciadoras de uma nova época regulatória para o setor industrial farmacêutico, destacando-se o regulamento técnico para registro de medicamento, a Instrução Normativa n º 1 de 1994, o Programa Nacional de

Inspeção na Indústria Farmacêutica e Farmoquímica (PNIFF) e o aprimoramento do regulamento para medicamento sob controle especial estabelecido, com a publicação da Portaria 344 de 1998, a qual continua vigente atualmente, com algumas atualizações (DIAS, 2005).

A criação da ANVISA em 1999, através da Lei 9.782, somada a publicação da Lei 9.787, a “Lei dos Genéricos”, alterou significativamente a base legal vigente desde 1976, criando novas categorias de registros de medicamentos e estabelecendo a obrigatoriedade de realização de testes clínicos e laboratoriais diferenciados. Com reflexo desta licença legal aliado à criação e qualificação de centro para realização dos testes clínicos e laboratoriais, ocorreu a preparação técnica estrutural para suportar, em 2003, as rígidas normas para registro e adequação de registro de medicamentos no país. Após intenso diálogo e debate entre setor industrial farmacêutico e a ANVISA definiram-se as novas regras para registro de medicamentos no país, enquadrando todos os medicamentos comercializados e aqueles ainda registrados, distribuídos em sete categorias (DIAS, 2005).

Categoria de registro e regulamento técnico:

- Novos - RDC 136 de 2003;
- Similares - RDC 133 de 2003;
- Genéricos - RDC 135 de 2003;
- Específicos - RDC 132 de 2003;
- Fototerápicos - RDC 48 de 2004;
- Homeopáticos - RDC 139 de 2003;
- Biológicos - RDC 80 de 2002 (revogada pela RDC 315 de 2005).

Como sustentáculos desse regulamento houve, em 2003, a publicação concomitante de guias atualizados de Boas Práticas de Fabricação e Controle, Estudo de Estabilidade, Estudo de Equivalência Farmacêutica, Estudo de Biodisponibilidade e Bioequivalência Relativa, Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos e critério para isenção de prescrição médicas entre outros (MELLO, 2004).

A Resolução da Diretoria e Colegiada (RDC) n ° 134 de 2003 condicionaram todo o mercado farmacêutico a se adequar às novas regras por ocasião da primeira ou segunda renovação de registro. Deste modo, após junho de 2003 haverá uniformidade entre medicamentos registrados antes e após junho de 2003,

resolução RDC n ° 210, de 4 de agosto 2003, esta resolução vem consolidar as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, os medicamentos registrados somente devem ser produzidos por fabricantes licenciados, detentores de autorização para fabricação, que tem as suas atividades regulamentante inspecionadas pelas Autoridades Sanitárias Nacionais competentes. Este regulamento de Boas Práticas de Fabricação (BPF) deve ser tomado como referencia na inspeção de instalações da fabrica, dos processos de produção e controle de qualidade e como material de treinamento dos inspetores na área de medicamentos, assim como, no treinamento de profissionais responsáveis pelo processo de produção e controle de qualidade nas indústrias (BRASIL, 2003).

Ao final de 2005 consolidam-se os avanços dos regulamentos técnicos para registro de adequação de registro, bem como a orientação do setor industrial farmacêutico na busca de novos mercados, aproveitando-se da equiparação dos regulamentos sanitários do Brasil àqueles dos países com as mais rigorosas agencias regulatórias (DIAS, 2005).

6. FERRAMENTAS DA QUALIDADE.

Atualmente, os mercados estão cada vez mais competitivos e a fidelidade dos clientes cada vez mais disputada. Para manter esta fidelidade já não basta somente satisfazer os clientes. As empresas que buscam o crescimento e almejam o mercado mundial, devem comercializar produtos e serviços de forma a “encantar” seus clientes.

Para surpreender os consumidores, com produtos interessantes, preços atrativos e de excelente qualidade, são necessárias várias horas de muito empenho e dedicação na elaboração de projetos consistentes. A busca incessante por produtos e serviços perfeitos leva muitas pessoas a pesquisar e implantar várias técnicas, ferramentas e estratégias. Dentro do contexto da busca por produtos perfeitos, encontram-se várias estratégias que visam aumentar a vantagem competitiva das organizações, entre elas, as ferramentas da qualidade (BLAKESLEE, 2006).

6.1. Seis Sigma

O conceito de Seis Sigma foi introduzido e popularizado pela Motorola, seguida pela General Electric (GE) e por outras empresas da classe mundial. Rapidamente os programas Seis Sigma se difundiram, não só em ambientes de manufatura, mas também no setor de serviços. Diferentemente de outros programas de qualidade, as empresas que utilizam o Seis Sigma divulgam cifras milionárias de ganhos obtidos com sua implementação. O sucesso dos programas Seis Sigma não pode ser explicado apenas pela utilização exaustiva de ferramentas estatísticas, mas também pela harmoniosa integração do gerenciamento por processo e por diretrizes, mantendo o foco nos clientes, nos processos críticos e nos resultados da empresa. Um dos idealizadores desse programa, Michel Harry, define o Seis Sigma como uma estratégia que não deve estar encapsulada na área da qualidade, devendo espalhar seus tentáculos por toda a organização, da manufatura e engenharia à área de serviço (CARVALHO, 1993).

O programa Seis Sigma traz vários elementos de diferentes eras da qualidade. Um dos elementos mais marcantes deste programa é a adoção estruturada do pensamento estatístico. O uso intensivo de ferramentas estatística e a sistemática análise da variabilidade são as marcas registradas deste programa, que lhe conferiu o nome Seis Sigma, significando, em linguagem estatística, seis desvios padrão. Veremos que essa é uma métrica de capacidade que implica um processo praticamente isento de erros, ou seja, com 3,4 defeitos por milhão de oportunidades. No mercado globalizado, parece haver uma correlação da competitividade com os níveis de defeito praticados pelas organizações. Desta forma, as empresas líderes de mercado ganham competitividade ao reduzir suas taxas de defeitos drasticamente recorrendo ao modelo Seis Sigma (BLAKESLEE, 2006).

Contudo, não é somente o pensamento estatístico e a redução da variabilidade que caracterizam este programa. O programa Seis Sigma promove um alinhamento estratégico, utilizando indicadores de desempenho alinhados aos resultados da organização e prioridades estratégicas como alvo dos projetos de melhorias. Em síntese, o modelo de gestão da qualidade Seis Sigma é uma estratégia gerencial disciplinada, caracterizada por uma abordagem sistêmica e pela utilização intensiva do pensamento estatístico, que tem como objetivo reduzir drasticamente a variabilidade dos processos críticos e aumentar a lucratividade das empresas, por meio da otimização de produtos e processos buscando satisfação de clientes e consumidores (CARVALHO, 1993).

6.2. Ciclo PDCA

O Ciclo PDCA é um método gerencial de tomada de decisões para garantir o alcance das metas necessárias à sobrevivência de uma organização.

O Ciclo PDCA (Plan, Do, Check, Action) é composto das seguintes etapas:

P – Planejamento

Estabelece metas e métodos para alcançar as metas propostas.

D – Execução

Executa as tarefas como previsto na etapa de planejamento e coleta dados que serão utilizados na etapa de verificação de processo. Nesta etapa são essenciais a educação e o treinamento do trabalhador.

C – Verificação

A partir dos dados coletados na execução, comparar os resultados alcançados com a meta planejada.

A – Atuação Corretiva

Esta etapa atua no processo em função dos resultados obtidos. Existem duas formas de atuação possíveis:

Adotar como padrão o plano proposto, caso a meta tenha sido alcançada;

Agir sobre as causas do não-atingimento das metas, caso o plano não tenha sido efetivo. O Ciclo PDCA é um método de gestão que representa o caminho a ser seguido para que as metas estabelecidas possam ser atingidas. Na utilização do método poderá ser preciso empregar várias ferramentas necessárias à condução das etapas do PDCA. Estas ferramentas serão denominadas ferramentas da qualidade (AGUIAR, 1995).

6.3. Coleta de Dados

Busca de evidências, ou fatos que são significativos e representativos da situação em estudo. Viabiliza a “administração por fatos” em detrimento da “administração por opiniões e sensações”. A Coleta de Dados é realizada quando desejamos analisar um problema, verificar se houve mudanças e aprimorar o processo (OLIVEIRA, 1996).

Os dados podem ser:

Qualitativos: não são numéricos

Quantitativos: discreta – enumeração (contagem). Exemplo números de dimensões, números de defeitos ou contínua - mensuração (uso de um aparelho de medida). Esta ferramenta cria um método fácil de entender os dados, através de um processo simples e eficaz, que pode ser aplicado em qualquer área. Constrói com cada informação uma imagem mais clara dos fatos, se comparada às opiniões de cada membro da equipe e promove a concordância na definição de cada condição ou evento, pois cada pessoa tem de observar e registrar a mesma coisa. Como coletar os dados, concordar sobre as definições, formular boas questões (foco), definir os pontos de coleta, planejar a coleta de dados, preparar o formulário e coletar os dados (AGUIAR, 1995).

6.4. Diagrama de Pareto

Os problemas de qualidade aparecem sob a forma de perdas (itens defeituosos e seus custos). É extremamente importante esclarecer a forma de distribuição das perdas. A maioria delas deve-se a alguns poucos tipos de defeitos, que podem ser atribuídos a uma pequena quantidade de causas. Assim, se as causas destes poucos defeitos vitais forem identificadas, poderemos eliminar quase todas as perdas concentrando-nos sobre estas causas principais, deixando de lado, numa abordagem preliminar, os outros defeitos que são muitos e triviais. Podemos

resolver este tipo de problema de uma forma eficiente, através da utilização do Diagrama de Pareto (CARVALHO, 1993).

O Diagrama de Pareto é construído seguindo 9 etapas. São elas:

Etapa 1 – Decida quais problemas devem ser investigados e como os dados serão coletados. Que tipo de problema você quer investigar, quais dados serão necessários e como classificá-los. Determinar o método da coleta de dados e o período durante o qual serão coletados.

Etapa 2 – Crie uma folha de contagem de dados listando os itens com espaço para registrar os respectivos totais.

Etapa 3 – Preencha a folha de contagem de dados e calcule os totais.

Etapa 4 – Prepare uma planilha de dados para o Diagrama de Pareto listando os itens, seus totais individuais, os totais acumulados, as porcentagens sobre o total geral, e as porcentagens acumuladas.

Etapa 5 – Ordene os itens em ordem decrescente de quantidade, e preencha a planilha de dados para o Diagrama de Pareto.

Etapa 6 – Trace dois eixos verticais e um eixo horizontal. Eixos verticais – lado esquerdo, marque este eixo com uma escala de 0 até o valor do total geral. Lado direito, marque este eixo com uma escala de 0 a 100%. Eixo horizontal – divida este eixo no número de intervalos igual ao número de itens da classificação.

Etapa 7 – Construa um diagrama de barras.

Etapa 8 – Desenhe a curva acumulada (Curva de Pareto), marque os valores acumulados até cada item (total acumulado ou porcentagem acumulada) sobre o lado direito do respectivo intervalo e ligue os pontos com seguimento de reta.

Etapa 9 – Anote outras informações que forem necessárias no diagrama. Informações referentes ao diagrama: título, quantidade significativas, unidades, nome do diagramador. Informações referentes aos dados: período, assunto e local do levantamento, quantidade total de dados (CARVALHO, 1993).

6.5. Brainstorming (“Tempestade de Idéia”)

O Brainstorming (ou "tempestade de idéias") é mais que uma técnica de dinâmica de grupo é uma atividade desenvolvida para explorar a potencialidade criativa do indivíduo, colocando-o a serviço de seus objetivos. De autoria de Alex Osborn, foi, e é, por este e por seus seguidores muito utilizada nos Estados Unidos da América, principalmente em áreas de relações humanas, publicidade e propaganda. Quando se necessita de respostas rápidas a questões relativamente simples, o Brainstorming é uma das técnicas mais populares e eficazes. Muito embora, esta técnica tenha sido difundida e inserida em diversas outras áreas tais como, educação, negócios, e outras situações mais técnicas (MELLO; BARROS, 1997a).

A técnica de Brainstorming têm várias aplicações, mas é mais frequentemente usada em: Desenvolvimento de novos produtos - obter ideias para novos produtos e efetuar melhoramentos ao produtos existentes; Publicidade - desenvolver ideias para campanhas de publicidade; Resolução de problemas - consequências, soluções alternativas, análise de impacto, avaliação; Gestão de processos - encontrar formas de melhorar os processos comerciais e de produção; Gestão de projetos - identificar objetivos dos clientes, riscos, entregas, pacotes de trabalho, recursos, tarefas e responsabilidades e Formação de equipes - geração de partilha e discussão de idéias enquanto se estimulam os participantes a raciocinar (AGUIAR, 1995).

Há 3 principais partes no Brainstorming:

1. Encontrar os fatos,
2. Geração da ideias,
3. Encontrar a solução.

Da busca dos fatos na resolução de um problema existem duas sub-partes:

- Definição do problema,
- Preparação.

Inicialmente, define-se o problema. Poderá ser necessário subdividir o problema em várias partes. A técnica de Brainstorming funciona para problemas que têm muitas soluções possíveis, tal como a geração de idéias para o seu desenho.

Depois é necessário colher todas as informações que pode relacionar-se com o problema.

Geração de idéias por Brainstorming.

Busca da solução, avaliar e selecionar as melhores idéias.

O Brainstorming clássico é baseado em dois princípios e quatro regras básicas:

Princípios

Os dois princípios são:

- Atraso do julgamento
- Criatividade em quantidade e qualidade

A maioria das más ideias são inicialmente boas ideias. Atrasando ou adiando o julgamento, é dada a hipótese de se gerarem muitas ideias antes de se decidir por uma.

De acordo com Osborn, o humano é capaz tanto do julgamento como da criatividade. Embora, a maioria da educação nos ensine apenas a usar o julgamento. Nós apressamos o julgamento. Quando praticamos o atraso do julgamento, permitimo-nos a nós próprios usar a nossa mente criativa para gerar ideias sem as julgar. Não é fácil. Primeiro, não parece natural, mas depois tem as suas recompensas. Quando geramos ideias, é necessário ignorar as considerações à importância da ideia, à sua usabilidade, à sua praticabilidade. Neste patamar, todas as ideias são iguais. É necessário atrasar o julgamento enquanto ainda não se terminou a geração das ideias. O segundo princípio é relativo à quantidade e qualidade da criatividade. Quantas mais ideias forem geradas, será mais provável encontrar uma boa ideia. A técnica de Brainstorming tira vantagem de associações que se desenvolvem quando se consideram muitas ideias. Uma ideia pode levar a uma outra, ideias más podem levar a boas ideias. Por vezes, não conseguimos pensar num problema enquanto não houver algumas respostas. Brainstorming dá-nos a hipótese de pôr as ideias que passam pela cabeça no papel, de maneira a conseguir obter as melhores delas (BLAKESLEE, 2006).

Usualmente, as linhas de guia que se seguem são chamadas de "regras". Devem ser seguidas como regras, embora sejam apenas linhas de guia ou de direção.

Regras

As quatro principais regras do Brainstorming são:

- Críticas são rejeitadas: Esta é provavelmente a regra mais importante. A não ser que a avaliação seja evitada, o princípio do julgamento não pode operar. A falha do grupo ao cumprir esta regra é a razão mais crítica para que a sessão de Brainstorming não resulte. Esta regra é aquela que primariamente diferencia um Brainstorming clássico dos métodos de conferência tradicionais.
- Criatividade é bem-vinda: Esta regra é utilizada para encorajar os participantes a sugerir qualquer idéia que lhe venha à mente, sem preconceitos e sem medo que isso o vá avaliar imediatamente. As idéias mais desejáveis são aquelas que inicialmente parecem ser sem domínio e muito longe do poderá ser uma solução. É necessário deixar as inibições para trás enquanto se geram idéias. Quando se segue esta regra, cria-se automaticamente um clima de Brainstorming apropriado. Isso aumenta também o número de idéias geradas (GIAMARINO, 2007).
- Quantidade é necessária: Quantas mais idéias forem geradas, mais hipóteses há de encontrar uma boa idéia. Quantidade gera qualidade.

Combinação e aperfeiçoamento são necessários: O objetivo desta regra é encorajar a geração de idéias adicionais para a construção e reconstrução sobre as idéias dos outros (AGUIAR, 1995).

Linhas de direção

..... Embora, universalmente não haja linhas de direção aceites universalmente para passos específicos a implementar numa sessão de Brainstorming, as seguintes atividades principais são bastante típicas:

- Desenvolver um enunciado para o problema;
- Selecionar um grupo de 6 a 12 participantes;
- Enviar uma nota aos participantes falando-lhes acerca do problema. Deverá ser incluído o enunciado do problema, o contexto, bem como algumas soluções e outras coisas que se revelem úteis para o caso;
- Começar por escrever o problema num quadro visível a todos os elementos pertencentes ao grupo;
- Falar, novamente, sobre as 4 regras principais do Brainstorming;

- Requisitar novas idéias aos participantes pela ordem pela qual estes levantam a sua mão. Apenas uma idéia deve ser sugerida em cada momento;
- Ter um gravador, ou uma secretária de maneira a que se possa escrever e tomar nota das idéias;
- A sessão deve durar cerca de 30 minutos. Não se deve durar quatro horas!;
- Selecionar um grupo para avaliação de três a cinco pessoas;
- Fornecer ao grupo a lista de idéias e dizer-lhes que sugiram e selecionem as melhores idéias;
- Fornecer ao grupo original um relatório com as idéias selecionadas pelo grupo de avaliação e requisitar a submissão de quaisquer idéias adicionais estimulada pela lista;
- Dar a lista final de idéias à pessoa ou grupo de trabalho do projeto.

Composição do grupo

A maioria dos grupos de Brainstorming são constituídos por três elementos:

- O líder
- Os membros
- Um(a) secretária (AGUIAR, 1995).

Devem ser escolhidas pessoas que tenham alguma experiência com o problema em causa. É necessário não baralhar os chefes com os trabalhadores. Devem escolher-se pessoas que estejam no mesmo patamar da hierarquia na organização. A maioria das pessoas não se consegue libertar nem ser suficientemente criativo diante do seu chefe. O líder de grupo deve ser familiar com o processo de Brainstorming e ter facilidade em manter-se relaxado, e numa atmosfera descontraída. A(O) secretária deve ter facilidade na escrita rápida. Esta(e), vai ter que tomar nota de uma numerosa lista de idéias que vão ser geradas. As idéias não têm, necessariamente, de ser escritas exatamente da mesma forma que são ditas. O nome da pessoa que sugere as ideias não deve ser anotado, já que o anonimato encoraja a liberdade de expressão (OLIVEIRA, 1996)

Brainstorming é uma boa forma de pensar e um bom caminho a seguir para a criação de um novo slogan para um produto, ou para um novo tema para uma campanha. Esta é uma boa forma de pensar e de encontrar idéias para uma história

de um jornal ou para uma coluna de uma revista. Deve utilizar-se esta técnica para problemas que tenham um final em aberto. Como em todas as técnicas criativas, o problema deve ser descrito em termos específicos para que ideias específicas possam ser geradas. Generalidades, mesmo as mais brilhantes, são raramente as soluções mais criativas. Um problema de Brainstorming deverá ter um grande número de possíveis soluções. A resposta nunca é demasiado restrita (AGUIAR, 1995).

Avaliação do grupo

Enquanto um grupo típico de Brainstorming deverá conter desde seis a doze pessoas, o grupo de avaliação deve conter, exatamente três, cinco ou sete pessoas. Usando um número ímpar eliminam-se as possibilidades de empate quando é efetuada a votação das possíveis soluções. Esta situação ajuda quando, é procurado um consenso ao invés da votação. A composição dos membros deste grupo pode variar. Poderá consistir em pessoas que faziam parte do grupo de geração de ideias, ou na combinação de pessoas deste grupo com pessoas externas, ou de um grupo completamente novo de indivíduos. Utilizar as mesmas pessoas poderá ter a vantagem de assegurar a familiaridade com o problema, enquanto o uso de um grupo de pessoas externas ao grupo original pode ter o benefício da maior objetividade (OLIVEIRA, 1996).

A tarefa do grupo de avaliação é a de avaliar todas as ideias e selecionar as melhores para uma possível implementação ou estudo adicional. Depois do líder do grupo receber a lista de ideias da(o) secretária, as ideias devem ser editadas, certificar e verificar que elas estão descritas claramente e estão concisas. As ideias devem ser organizadas segundo categorias lógicas (usualmente, estas categorias vão de cinco a dez) e apresentadas ao grupo de avaliação para revisão. É possível tornar este processo mais fácil e prático utilizando um check-list organizado segundo determinados critérios como a simplicidade das ideias, menos custosas em termos de tempo e capital, e outros termos similares. O grupo de avaliação deve verificar as melhores ideias de forma a sujeitá-las a testes práticos (AGUIAR, 1995).

Brainstorming individual

A técnica de Brainstorming é a clássica técnica criativa de um grupo. De qualquer forma, muitas pessoas adaptaram o Brainstorming e usam-no como uma técnica criativa individual. Isto significa que é sempre possível realizar uma sessão de Brainstorming a qualquer altura - e quantas vezes for necessário - sem dinheiro, tempo dispendido a organizar um grupo de pessoas. De fato, muitos indivíduos podem encontrar mais criatividade sozinhos do que fazendo parte de um tradicional grupo de Brainstorming. Aliás, a liberdade de estar sempre disponível para um Brainstorming individual é incrivelmente fácil de atingir (CARVALHO, 1993).

Alturas em que pode ser necessária a realização de um Brainstorming individual:

- Trabalha-se sem cooperação, sozinho;
- Trabalha-se sem cooperação, e empregue por conta própria;
- Não há disponibilidade para uma sessão em grupo;
- As pessoas que o rodeiam não gostam de sessões de Brainstorming;
- As pessoas que o rodeiam não seguem as regras do Brainstorming;
- É demasiado dispendioso e caro para si a realização de uma sessão;
- O problema é demasiado pequeno para justificar a reunião de um grande conjunto de pessoas.

Quando se utiliza o Brainstorming individual, pode ser de grande ajuda o uso de mapas mentais para organizar e desenvolver as idéias (CARVALHO, 1993).

7. CONCLUSÃO

Conclui-se que a evolução do conceito da qualidade na indústria farmacêutica, passou por muitos processos e está diretamente ligado a evolução humana e fatos históricos, como tragédias a responsabilidade individual, que anteriormente era feito por apenas uma pessoa, cuja qual, acompanhava todo o processo e era exclusiva e diretamente responsável por garantir que o resultado final de um processo e a satisfação do cliente fosse alcançado. Na era da tecnologia, atualmente, as empresas adotam a consciência de Responsabilidade Compartilhada, onde todos são responsáveis por garantir que o produto final atinja a satisfação de seus clientes. A consciência é individual, mas a responsabilidade é do grupo.

A forma de controle dos processos da fabricação de medicamentos, também evoluiu os medicamentos que eram feitos em locais impróprios, com o menor controle, hoje são manipulados e embalados e acondicionados em grandes e modernas instalações e rigorosamente controlados e fiscalizados, por órgãos competentes. Os inspetores de qualidade que eram vistos como “polícia”, hoje passaram a ser um Instrutor da qualidade, trabalhando como um companheiro da linha de Produção, guiando e propondo soluções para se chegar melhor e mais rapidamente ao resultado final.

O conceito qualidade da indústria automobilística serve até hoje como espelho para indústria farmacêutica. E as ferramentas de qualidades por ela utilizadas foram difundidas e adaptadas e são utilizadas em larga escala, para identificação e solução de problemas.

8. REFERÊNCIAS

AGUIAR, S. et al. Como entender o relacionamento entre variáveis de um processo. In: WERKEMA, M. C. et al. **As ferramentas da qualidade no gerenciamento de processos**. 2. ed. Belo Horizonte, Gerencial, 1995. cap. 4, p. 115-224.

APOSTOLOPOULOU, D. Atuação em busca da qualidade. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, ano 8, n. 44, p. 11-13, jan./fev. 2007.

BERGAMO, F. et al. Controle total e garantia de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. In: PINTO, T. J. A. dos.; KANEKO, T. M.; OHARA, M.T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 1. p. 3-46.

BLAKESLEE, J. A. et al. Modelo seis sigma. In: PALADINI, E. P. et al. **Gestão da qualidade**. São Paulo: Campus, 2006. cap. 4. p.125-149.

BRANDÃO, A. Conhecimento, eis a diferença. **Pharmacia Brasileira**, São Paulo, ano 3, n. 26, p. 5-7, mai./jun. 2001.

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

BUSH, L. FDA focuses on innovation, quality, and continuous improvement – inside and out. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo; v. 28, p. 34-44, jul. 2007.

CARVALHO, M. M. et al. Ferramentas da qualidade. In: KUME, H. et al. **Métodos estatísticos para melhoria da qualidade**. São Paulo: Gente, 1993. cap. 24, p. 215-245.

CARVALHO, M. M. et al. Histórico da gestão da qualidade. In: PALADINI, E. P. et al. **Gestão da qualidade**. São Paulo: Campus, 2006. cap. 1. p.1-23.

DIAS, R. A. Legislação. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, ano 4, n. 36, p. 20-32, set. 2005.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION-FDA. **Guideline on General Principles of Process cGMP**. Rockville, Maryland. Maio de 1987. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/gmp/guidance/pv.htm>>. Acesso em: 21 jul. 2007.

GARVEY, W. Essentials of validation project management: part 2. **Pharmaceutical Technology**, São Paulo, v. 30, p. 72-86, jan. 2006.

GIAMARINO, A. M. R. Times de alta performance nas organizações: liderando, desenvolvendo e valorizando pessoas. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, ano 8, n. 44, p. 47-50, jan./fev. 2007.

HENRIQUES, W. Anvisa dis que interferência é inevitável. **Indústria Farmacêutica**, São Paulo; v. 02, p.8-14, set. 2003.

MACEDO, M. M. O gerenciamento das não conformidades na indústria farmacêutica, **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, ano 8, n. 44, p. 26-35, jan./fev. 2007.

MELLO, E. R. ; BARROS, C.D.C. Ferramentas que auxiliam a organizar e controlar nosso trabalho. In:_____. **Qualidade e produtividade**. São Paulo: Propar, 1997a. cap. 8, p. 152-191.

_____.Um resumo da historia da qualidade. In:_____. **Qualidade e produtividade**. São Paulo: Propar, 1997b. cap. 3, p. 23-29.

MELLO, D. R. Para Anvisa, mudança no registro garantem qualidade e segurança dos medicamentos, **Indústria Farmacêutica**, São Paulo, ano 2, v. 08, p. 36-38, fev. 2004.

MORETTO, L. D. Auto – inspeção nas indústrias farmacêuticas, **Pharmaceutical Technology**. São Paulo; v. 05, p. 44-45, jan. 2001.

MORETTO, L. D. et al. Gerenciamento da qualidade na fabricação de medicamento, filosofia e elementos essenciais. In:_____. **Guia de auto-inspeção de boas práticas de fabricação na indústria farmacêutica**. São Paulo: Terra, 2004. cap. 1. p. 26-59.

OLIVEIRA, S. T. Ferramentas para o aprimoramento da qualidade. In:_____. **Série: qualidade Brasil**. 2. ed. São Paulo: Pioneira, 1996. cap. 2, p. 15-24.

PENDERGAST, W. R.; MCMURRAY, R. D. Assuntos regulamentares. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. cap. 28, p. 1463-1473.

RIENZO, C. D. Byk química e farmacêutica inaugura complexo industrial em Jaguariúna, **Indústria Farmacêutica**, São Paulo, ano 5, n. 37, p. 28-41, mai. 2002.

SILVA, O. C. **Avaliação da qualidade microbiana em produto hepatoprotetor**. 2002. 156 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

TARGA, A. M. Auditoria farmacêutica: habilidade desenvolvida a partir do conhecimento, **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, ano VIII, n. 44, p. 16-24, jan./fev. 2007.

VOGLER, M. As boas práticas de fabricação de medicamento no Brasil, **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, ano VIII, n. 44, p. 36-40, jan./fev. 2007.

ZANATTA, J. C. Como as áreas suporte da indústria farmacêutica podem agregar valor ao negócio, **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, ano 8, n. 44, p. 42-46, jan./fev. 2007.