

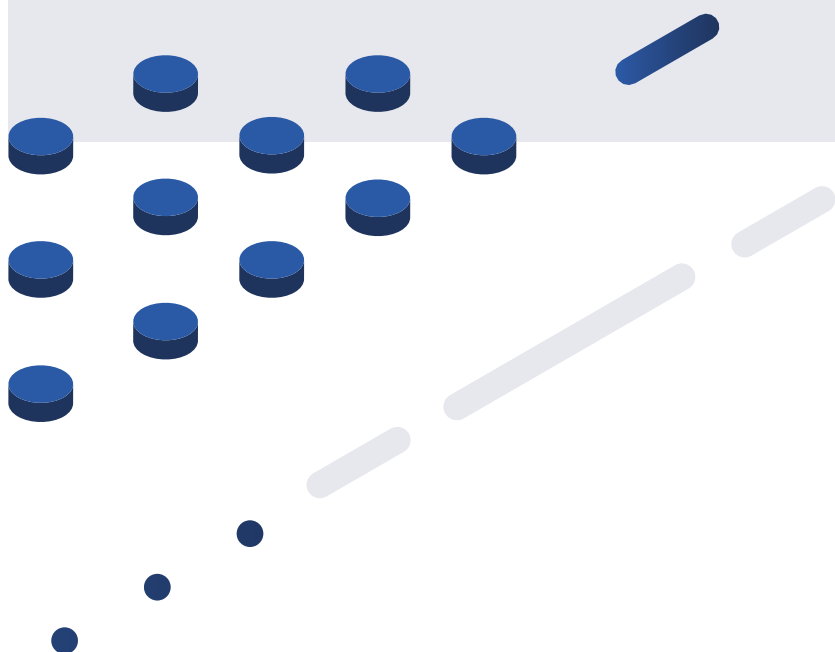


Conformidade regulamentar
e fiabilidade operacional

**A IMPORTÂNCIA DO PAPEL DOS GASES
NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

ÍNDICE

1. O medicamento:
um meio a proteger
2. Os desafios da indústria
farmacêutica
3. O contexto regulamentar:
um quadro cada vez mais rigoroso
4. O papel essencial dos gases
na indústria farmacêutica
5. A solução para responder aos
desafios da indústria farmacêutica:
PHARGALIS™
6. A certificação EXCiPACT™
e as suas vantagens





1.

O MEDICAMENTO: UM MEIO QUE É NECESSÁRIO PRESERVAR

Tal como o tratamento das águas residuais ou a consideração das questões ambientais, o meio onde o medicamento é protegido consiste num dos desafios que os industriais do setor farmacêutico têm de enfrentar. Uma das chaves desta proteção reside na utilização de gases de qualidade farmacêutica.

Submetidos a um contexto regulamentar muito supervisionado (Farmacopeias e obrigações relativas a Boas Práticas de Fabrico e de Distribuição), os industriais têm de prestar uma especial atenção à qualidade dos gases utilizados nas suas cadeias de produção e de distribuição. Azoto, oxigénio, dióxido de carbono, árgon, etc. estão, na realidade, em contacto permanente com o medicamento, quer sejam utilizados como excipientes, agentes de inertização ou de acondicionamento. **A obrigação de proteger a qualidade e segurança do medicamento faz com que o controlo destes gases seja uma preocupação que exige uma gestão rigorosa da**

qualidade e da conformidade. Este desafio acarreta outros, em simultâneo: garantir a qualidade e a eficácia dos processos de fabrico, controlar os custos decorrentes do cumprimento destas obrigações e reduzir a pegada ambiental.

O objetivo do presente documento é mostrar **de que forma o controlo dos gases contribui para proteger a qualidade do medicamento e garantir a sua conformidade com o quadro regulamentar.** Partimos das grandes questões do setor e das necessidades específicas dos industriais, antes de mencionar as soluções propostas pela Air Liquide no domínio do fornecimento de gases de qualidade farmacêutica ao longo de todo o ciclo de desenvolvimento, produção, armazenagem e distribuição dos medicamentos.



2.

OS DESAFIOS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Garantir a conformidade e a qualidade dos processos de fabrico é uma obrigação para os industriais do setor farmacêutico, sobretudo num contexto caracterizado pela globalização do mercado, pelo aumento da concorrência e pela pressão económica resultante do desenvolvimento dos genéricos. Mas este não é o único desafio que o setor tem de enfrentar.

- **Complexidade crescente do quadro regulamentar em matéria de utilização de gases.** Estes são objeto de capítulos específicos nas Farmacopeias. A obrigação de conformidade passa pela implementação de programas que abrangem o conjunto dos produtos, a aplicação de processos adaptados e a mobilização de recursos adequados. Neste sentido, os industriais são obrigados a estabelecer processos de verificação dos seus fornecedores de matérias-primas (logo, dos gases) a fim de garantir a sua conformidade, e a avaliar o seu nível de risco.

- **Necessidade de gerir e garantir a fiabilidade e eficácia do fornecimento dos gases,** sobretudo quando o abastecimento é uma necessidade permanente.

- **Diversificação dos fornecedores,** que pode implicar um risco de não qualidade associado aos próprios gases (adequação à utilização, pureza).

- **Aumento significativo dos custos ligados ao cumprimento das obrigações regulamentares** (auditorias de fornecedores, proteção do ambiente do medicamento, proteção dos pontos de fornecimento e utilização dos gases).

- **Controlo da cadeia de produção do medicamento sobre o meio ambiente,** e necessidade ética de reduzir a pegada ecológica da indústria.



As necessidades dos fabricantes

- **Preservar a integridade do produto.** Manter as propriedades dos medicamentos após a fase da produção até à sua utilização pelos pacientes. Preservar os produtos biológicos. Prevenir a contaminação do produto final. Eliminar os riscos de oxidação e humidade.
- **Aumentar os rendimentos e a produtividade.** Otimizar o rendimento da cultura celular e da produtividade na fermentação. Dominar e simplificar as reações e os processos de síntese química. Melhorar a flexibilidade e a produtividade na liofilização. Produzir partículas com uma distribuição de tamanho homogêneo.
- **Melhorar a gestão dos abastecimentos.** Otimizar o fornecimento dos ingredientes farmacêuticos e dos gases (e serviços associados).
- **Garantir o desempenho analítico.** Assegurar a fiabilidade das análises.
- **Preservar a integridade do gás.** Controlar a composição química, de partículas e microbiológica dos gases injetados na cadeia de produção do medicamento.

A compliance no ADN dos fabricantes farmacêuticos

A *compliance* (conformidade) não é apenas uma obrigação legal. Está no próprio ADN dos intervenientes da indústria farmacêutica. 63% dos empresários do setor consideram que se trata de um meio de proteger os doentes e os seus colaboradores. 38% estimam que a *compliance* contribui para a atratividade da empresa junto dos seus futuros talentos, pela ênfase dada à sua integridade. É igualmente uma alavanca de notoriedade: 37% dos *Chief Compliance Officers* (CCO) utilizam-na como “instrumento de venda”.

(Números: estudo ETHICS, *Éthique et compliance dans l'industrie pharmaceutique: quels enjeux de gouvernance ?*, 2016.)

- **Validar as instalações.** Qualificar as instalações de gás e as redes de distribuição. Controlar a qualidade do gás na receção e nos pontos de utilização no seio da cadeia de produção.
- **Cumprir a regulamentação.** Garantir a conformidade com as Farmacopeias e as Boas Práticas de Fabrico (BPF) e de Distribuição (BPD).
- **Zelar pela segurança do meio do medicamento e pelo respeito das normas de higiene.** Reduzir os riscos ligados à não-conformidade.
- **Favorecer a inovação.** Desenvolver novas soluções terapêuticas.
- **Preservar o meio ambiente.** Otimizar o tratamento dos resíduos e das águas. Eliminar os CFC e HCFC. Recuperar os compostos orgânicos voláteis (COV).



3.

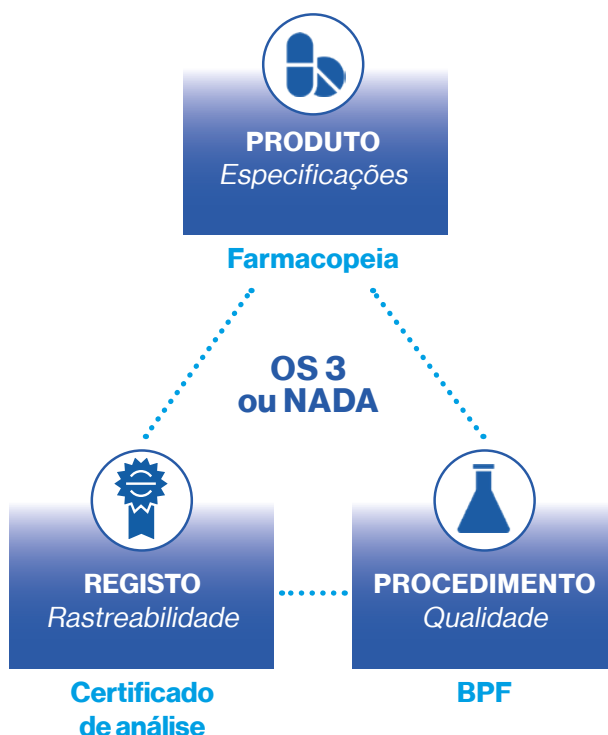
O CONTEXTO REGULAMENTAR: UM QUADRO CADA VEZ MAIS RIGOROSO

A preservação do meio do medicamento está sujeita a um quadro regulamentar rigoroso, na medida dos riscos que a não qualidade pode acarretar para a saúde dos consumidores. Este quadro é definido pelas Boas Práticas de Fabrico e pelas Farmacopeias.

Boas Práticas de Fabrico e Farmacopeias

A produção dos medicamentos e dos princípios ativos está obrigada a respeitar um referencial comum: as “**Boas Práticas de Fabrico**” (BPF), que em Portugal são definidas pelo Estado no quadro do desenvolvimento de “procedimentos de qualidade”, baseando-se em textos europeus. Estes procedimentos constituem um referencial regulamentar que pode ser utilizado pelas autoridades da tutela nas inspeções aos estabelecimentos farmacêuticos. Estas BPF são válidas para todas as aplicações de gases na indústria farmacêutica.

• CONFORMIDADE DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS



Entre outras coisas, as BPF impõem aos fabricantes a aquisição de matérias-primas que obedecem às **Farmacopeias** das zonas geográficas abrangidas pela comercialização do medicamento. Estas Farmacopeias reúnem as descrições oficiais das substâncias medicinais (excipientes ou princípios ativos), os testes industriais, bem como as fórmulas para os preparar. Aqui podemos encontrar os gases maioritariamente utilizados na indústria farmacêutica, como o **azoto, o oxigénio, o dióxido de carbono e** – em menor grau – **o árgon**.

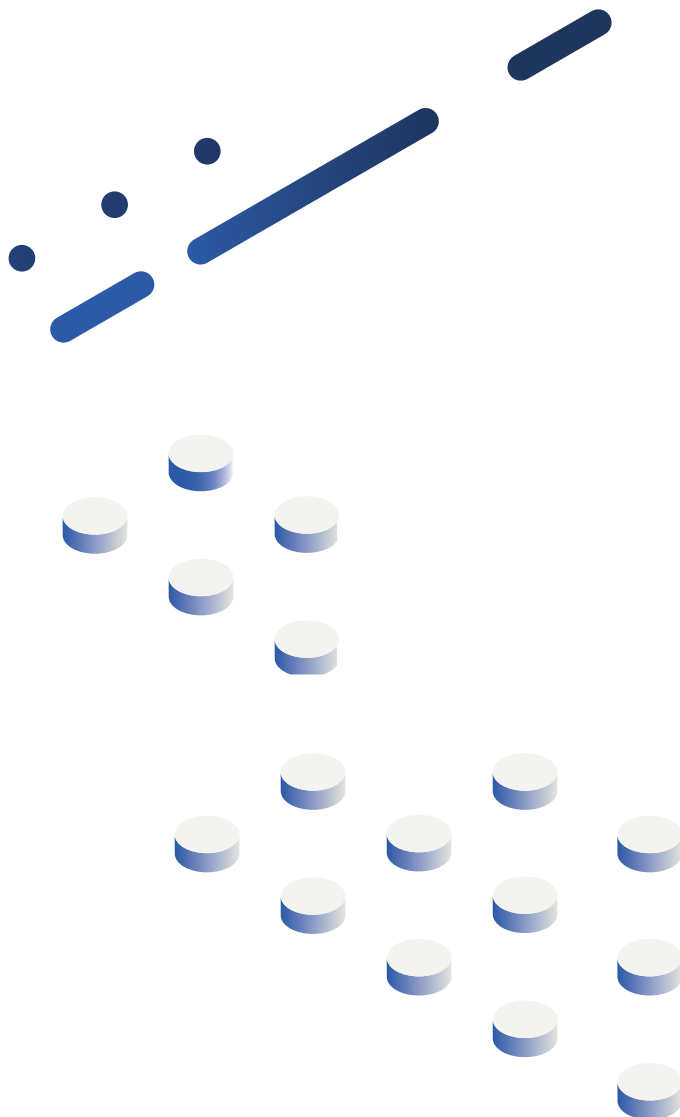
As BPF transmitem-se às **Boas Práticas de Distribuição (BPD)**. Estas englobam a gestão da qualidade (estrutura organizativa, procedimentos, processos, recursos e medidas necessárias para garantir a qualidade e integridade do produto entregue), a gestão de atividades externas (idem, mas para os subcontratados) e a gestão dos riscos da qualidade.

Os fabricantes devem ainda **assegurar a conformidade das matérias-primas** (incluindo os gases) pela implementação de contratos de qualidade e de auditorias das instalações dos fornecedores.

O referencial das BPF

A diretiva 2003/94/CE define as BPF como *“a componente da garantia da qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista e exigidas pela Autorização de introdução no mercado destes medicamentos”*. As BPF incidem sobre todos os aspetos dos processos de produção e de controlo: processos de fabrico bem definidos e etapas críticas validadas; instalações, armazenagem e transporte adaptados; pessoal formado nos setores de produção e controlo da qualidade; rastreabilidade completa do produto; sistema de auditoria interna; etc.

Este referencial determina que a qualidade seja integrada no produto ao longo de toda a sua cadeia de fabrico. Assim, quando se refere que um medicamento responde às BPF, considera-se que é obtido nas mesmas condições de controlo de qualidade sempre que é fabricado.





4.

O PAPEL ESSENCIAL DOS GASES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Uma das chaves da proteção do meio de um medicamento passa pela utilização de gases de qualidade farmacêutica. Para uma boa compreensão da forma como um controlo acrescido destes gases pode responder aos desafios da indústria, é preciso primeiro compreender o seu papel essencial no fabrico dos medicamentos.

Como se integram os gases na cadeia de produção do medicamento?

Na indústria farmacêutica, os gases são utilizados como matérias-primas para uso farmacêutico, com intervenção no fabrico do medicamento na qualidade do:

- **Princípio ativo.** É a substância que desempenha a atividade terapêutica que o medicamento reivindica.
- **Excipiente.** O gás funciona como vetor ou suporte para administração do princípio ativo, sem efeito terapêutico conhecido. Por exemplo, o azoto enquanto gás propulsor. **Os gases de qualidade farmacêutica fornecidos pela Air Liquide são principalmente utilizados ou considerados como excipientes.** Por exemplo, o azoto utilizado para conservar certos medicamentos em atmosfera inerte.
- **Adjuvante.** É o aditivo que melhora a formulação galénica, como a solubilização ou a aromatização do medicamento.
- **Precursor químico ou biológico.** A título de exemplo, o oxigénio utilizado nas reações de oxidação ou de fermentação.



TOP 4 DOS GASES MAIS UTILIZADOS

- AZOTO
- OXIGÉNIO
- DIÓXIDO DE CARBONO
- ÁRGON

Estes gases são utilizados em diferentes níveis da cadeia de produção:

- **Para a inertização.** O gás intervém ao nível dos processos e da armazenagem dos produtos inflamáveis. Trata-se de proteger o produto ou os produtos intermédios dos efeitos da oxidação, da humidade ou da contaminação microbiológica, e de prevenir o risco de combustão ou de explosão. Gás: essencialmente azoto, por vezes árgon.
- **Para a fermentação.** Gás: oxigénio e dióxido de carbono (CO₂ para o ajuste do pH).
- **Para aplicações de frio** (ver caixa). Gás: azoto líquido.
- **Para aplicações medicinais** (atividade específica da Air Liquide Healthcare) Gás: oxigénio.
- **Para o tratamento de águas residuais.** Gás: oxigénio para o tratamento biológico e dióxido de carbono para a regulação do pH.

O oxigénio e o azoto são utilizados em diferentes fases da produção e do acondicionamento. O azoto permite, nomeadamente, preservar a qualidade dos princípios ativos e dos medicamentos, prevenindo os riscos de

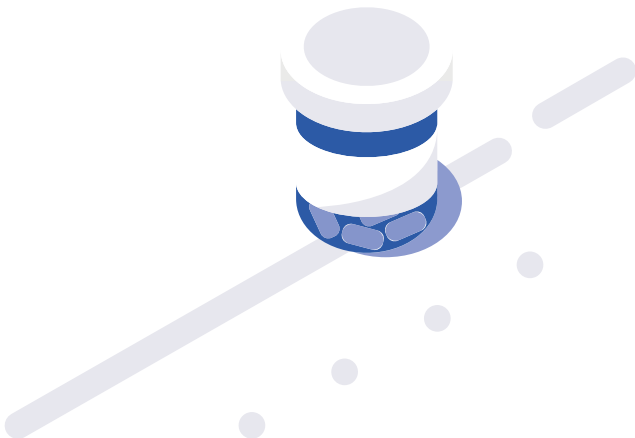
oxidação. O oxigénio é utilizado para regular a atmosfera das culturas celulares em incubadora ou biorreator.

A CONFORMIDADE DOS GASES DE USO FARMACÊUTICO

No cumprimento do quadro regulamentar, o utilizador dos gases de uso farmacêutico deve poder garantir a sua conformidade tanto com **as disposições da Farmacopeia europeia** (para uma comercialização dos medicamentos na Europa) como com **o referencial das BPF**, ao longo de toda a cadeia de fabrico. Deve zelar para que o seu fornecedor aplique procedimentos específicos de controlo da qualidade e integridade dos gases: identificação dos riscos de contaminação, controlo de cada lote com análise de amostra, rastreabilidade dos lotes de gás (e, se necessário, implementação de um procedimento de recolha), obtenção de um certificado de análise do lote e um dossier de produto.

O azoto e as suas vantagens

O azoto é o mais comum dos gases utilizados na indústria farmacêutica. Esta predominância explica-se pela diversidade das suas aplicações e a amplitude das suas vantagens: inertização ou moagem criogénica dos compostos intermediários, gás inerte propulsor, gás de conservação, etc. É também o gás mais abundante no ar, onde representa 78% do volume. Por vezes, é substituído pelo árgon (um gás mais denso) mas é um gás raro, logo mais caro. O azoto pode ser distribuído sob a forma líquida (com armazenamento na instalação do cliente) ou acondicionado em garrafas ou quadros de garrafas.



Processos dos clientes e papel dos gases farmacêuticos

O processo de fabrico de um medicamento desenvolve-se geralmente em cinco fases:

- **Receção** (de produtos químicos, dissolventes, reagentes, ingredientes farmacêuticos, etc.) e **controlo de qualidade à chegada à instalação do cliente.**
- **Fabrico dos princípios ativos (API)**, utilizam-se gases nas diferentes etapas de produção, e é nesta fase que o gás pode ser considerado como excipiente.
- **Controlo de qualidade que garante a conformidade das matérias-primas**, dos produtos intermédios e dos produtos acabados com as especificações previstas (BPF).
- **Produção e acondicionamento dos medicamentos.** Os princípios ativos são doseados, misturados com os excipientes, embalados, rotulados, rastreados (atribuição de lotes). À saída da cadeia de produção apresentam-se sob a forma pastosa, líquida, sólida, de cápsulas, ou liofilizada. **Também aqui, o gás é utilizado como excipiente.**
- **Transporte.** Os medicamentos são armazenados e depois transportados para os locais de venda.

A intervenção dos gases farmacêuticos ocorre no **fabrico dos princípios ativos e na produção dos medicamentos.** O controlo da qualidade e os registos são feitos ao longo de todo o processo no sentido de garantir a conformidade dos gases com as Boas Práticas de Fabrico e com as monografias integradas nas Farmacopeias.

Um exemplo de aplicação: o frio criogénico

No processo produção de um medicamento, o azoto líquido é utilizado para fins criogénicos; as suas aplicações dizem respeito **ao arrefecimento** (para congelar uma superfície ou “formar uma crosta” na mesma, para arrefecer até ao centro do produto, para dar formar), **ao controlo da temperatura** (a termorregulação é indispensável para os processos de síntese orgânica), **à liofilização** (método de desidratação suave que consiste em eliminar progressivamente a água de um produto previamente congelado por sublimação, diretamente sob a forma de vapor – ideal para conservar substâncias frágeis e facilitar a sua armazenagem), **à moagem criogénica** (processo que permite obter produtos com granulometrias muito baixas) e **ao biobanco** (para a conservação criogénica de elementos).

A criogenia apresenta inúmeras vantagens. É uma técnica perfeitamente fiável, permite reduzir os custos fixos e variáveis (manutenção reduzida devido à inexistência de grupo frigorífico, com uma redução do consumo de água e eletricidade) e que permite aumentar a produtividade (redução da duração dos ciclos, temperaturas mais baixas atingidas mais rapidamente).



5.

PHARGALIS™: UMA GAMA DE GASES CONCEBIDA PARA DAR RESPOSTA AOS DESAFIOS DE QUALIDADE E CONFORMIDADE DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A oferta PHARGALIS™

Há mais de 15 anos que a Air Liquide fornece aos seus clientes da indústria farmacêutica a gama de gases PHARGALIS™. Produtos que cumprem as normas regulamentares mais rigorosas, estes gases são fabricados e fornecidos **no cumprimento das BPF e BPD para os excipientes**, e respondem às **exigências definidas pelas três principais Farmacopeias**.

Concebidos especialmente para o **fabrico de princípios ativos e medicamentos**, os gases PHARGALIS™ são rastreáveis e fornecidos com os respetivos certificados de análise e de conformidade. Estes gases, utilizados para a regulação da temperatura e a proteção dos excipientes e dos medicamentos, permitem à Air Liquide **intervir sobre**

toda a cadeia de valor da indústria farmacêutica: produtores de princípios ativos, empresas farmacêuticas e laboratórios de I&D.

O cliente não necessitará de realizar os controlos regulamentares na receção das matérias-primas, confiando esta responsabilidade ao seu fornecedor e apoiando-se nos resultados do certificado de análise correspondente. Este procedimento, em conformidade com a regulamentação, é denominada **“subcontratação dos controlos analíticos”** e só pode ser implementada se o cliente dispuser da **garantia de que compra um gás que cumpre os referenciais regulamentares e de qualidade**, bem como **dos meios para dominar as condições do fornecimento de gases e os processos definidos pelo seu fornecedor**.

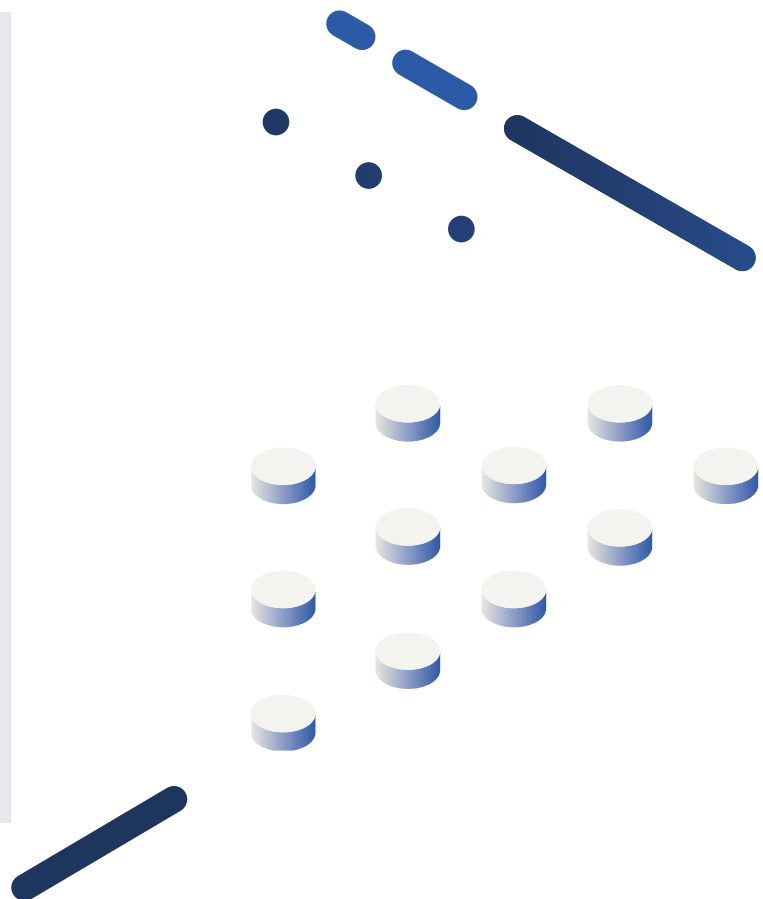
O desempenho de PHARGALIS™

Três níveis de benefícios para o cliente:

- Conformidade regulamentar e domínio acrescido do fornecimento de gás.
- Prevenção de não-conformidades associada à utilização do gás.
- Redução do custo dos controlos na receção das matérias-primas.

Três alicerces fundamentais para garantir este desempenho:

- Conformidade dos gases (entregues com os respetivos certificados de análise).
- Controlo da logística (gestão dos níveis por telemetria, notificação antes da entrega, gestão da fonte e do respetivo backup).
- Acessibilidade da informação em linha (gestão das modificações, auditoria do cliente, contrato de qualidade, supervisão regulamentar).



A OFERTA PHARGALIS™ UMA OFERTA COMPLETA DE GÁS COM GARANTIA DE QUALIDADE

A fim de acompanhar o cliente na sua gestão de garantia e controlo da qualidade dos gases utilizados nos processos de fabrico dos medicamentos, a Air Liquide inclui na sua oferta:

- **Gestão das alterações**, com notificação no caso de modificação importante do produto.
- **Realização de auditorias**: a pedido, a Air Liquide prepara e organiza uma auditoria de qualificação das instalações de produção e dos procedimentos de controlo da qualidade.
- **Supervisão regulamentar das Farmacopeias em vigor**.
- **Gestão de um contrato da qualidade**: o cliente assinará um contrato de qualidade com a Air Liquide por um prazo definido.
- **Entrega de um dossier de produto**, contendo a descrição do conjunto dos processos de fabrico, de entrega e de armazenagem do gás. Entregue após assinatura da convenção, este documento é atualizado regularmente.
- **Espaço web de documentos personalizado**, graças ao qual os clientes podem aceder às informações relativas à iniciativa da qualidade: certidões regulamentares, certificações, dossier do produto, notificações de alte-

rações, relatório de auditoria e relatório de acompanhamento, quadro de acompanhamento de supervisão regulamentar, contrato de qualidade. Única exceção de momento: os certificados de análise, que são apresentados atualmente em papel no momento da entrega.

No que se refere aos gases líquidos, a oferta inclui igualmente:

- **Gestão dos aprovisionamentos por telemetria**, com disponibilização das informações na Internet (equivalente do módulo OPTIMAL).
- **Notificação antes da entrega**, para permitir ao cliente rececionar o gás nas melhores condições (envio de um correio eletrónico indicando a data da entrega para um contacto previamente definido).
- **Gestão de um plano de emergência personalizado**, que prevê a designação de uma instalação de fabrico principal e, no caso de impossibilidade desde esta instalação, a ativação de soluções de emergência.

Os desafios de PHARGALIS™

• **O desafio da conformidade regulamentar com as Farmacopeias e as BPF/BPD.** Os gases utilizados na indústria farmacêutica são enquadrados pelas Farmacopeias e as Boas Práticas, mas nem sempre é fácil identificar a regulamentação relevante ao nível nacional ou internacional.

• **O desafio da fiabilidade do fornecimento de gás e da eficácia dos processos.** Uma vez que o gás representa uma necessidade permanente, a questão do fornecimento é, por vezes, crítica no processo de fabrico dos medicamentos.

• **O desafio da redução dos custos.** As referidas regulamentações supõem verificações e controlos, que têm um custo.

• **O desafio da otimização da qualidade associada ao gás.** O risco da não qualidade é uma das principais ameaças com que os nossos clientes têm de lidar.

As vantagens de PHARGALIS™

• Uma oferta 100% adaptada às exigências de conformidade regulamentar. A Air Liquide envia aos clientes um registo com certificação para comprovar que os gases cumprem a Farmacopeia e as BPF/BPD. Estas certificações são possibilitadas pela norma internacional EXCiPACT™ que permite garantir a conformidade.

• Sabe-se sempre de onde vem o gás, qual é o seu nível de qualidade, de que forma o gás cumpre as regulamentações. Para garantir a eficácia dos processos de fornecimento e de fabrico, a Air Liquide desenvolveu aplicações de gases inovadoras para o controlo e para a optimização dos processos de fabrico dos medicamentos (necessidades de frio, inertização, matérias-primas, dissolventes, etc.).

• O cliente deixará de se preocupar com a conformidade, a qualidade e a eficácia dos processos ligados aos gases: a solução PHARGALIS™ abrange todos estes propósitos. O ganho de tempo e de recursos que daqui resulta permite reduzir os custos e aumentar a produtividade.

• Graças à certificação anual dos gases farmacêuticos PHARGALIS™ com EXiPACT™, tem a garantia de conformidade com as boas práticas a longo prazo, mesmo que reduza a frequência de auditorias. Os gases são controlados e acondicionados em embalagens específicas, a fim de garantir a sua pureza. Os certificados e os relatórios das auditorias fornecidos pela Air Liquide contêm as informações necessárias para avaliar o nível de risco, o que permite poupar tempo, dinheiro e recursos humanos.





6.

A CERTIFICAÇÃO EXCiPACT™ E AS SUAS VANTAGENS



A indústria farmacêutica possui a sua norma de qualidade relativa aos excipientes: com a certificação EXCiPACT™. Um rótulo que contribui para a segurança sanitária atestando a qualidade dos fornecedores de excipientes das empresas farmacêuticas.

Há inúmeras obrigações que cabem aos laboratórios farmacêuticos em relação **à proteção e garantia do meio do medicamento**, de que fazem parte as auditorias dos fornecedores. Todos os anos, os industriais são obrigados a auditar os seus fornecedores de matérias-primas para assegurar a conformidade com as Farmacopeias e as Boas Práticas de Fabrico e de Distribuição. Esta obrigação supõe a mobilização de recursos humanos e financeiros.

A certificação EXCiPACT™ permite aliviar os industriais desta obrigação. **Uma única auditoria reconhecida por EXCiPACT™ permite comprovar que um excipiente cumpre as exigências regulamentares.** Esta auditoria tem a vantagem de ser independente, o que tende a reduzir os riscos ao longo de toda a cadeia de fabrico e de distribuição. Ao proteger o meio que rodeia o medicamento, esta certificação permite conciliar conformidade, fiabilidade e controlo dos custos.

EXCiPACT™, uma certificação internacional

Certificar fabricantes, fornecedores e distribuidores de excipientes farmacêuticos à escala internacional por meio de uma terceira entidade de confiança independente (por exemplo AENOR, SGS): tal é o objeto da certificação EXCiPACT™. Esta certificação permite atestar a conformidade das atividades com as Boas Práticas de Fabrico (BPF) e as Boas Práticas de Distribuição (BPD) para os excipientes utilizados, entre outros, na indústria farmacêutica. A certificação EXCiPACT™ é reconhecida junto das grandes instituições internacionais (União Europeia, *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos, *Medecines and Healthcare products Regulatory Agency* do Reino Unido, etc.). Conforme as circunstâncias, a certificação não pode substituir uma inspeção regulamentar.

SE DECIDIR DEPOSITAR
A SUA CONFIANÇA
EM NÓS, FALE COM OS
NOSSOS ESPECIALISTAS:



Linha Directa

linha.directa@airliquide.com

.....

industrial.airliquide.pt



A Air Liquide é um líder mundial de gases, tecnologias e serviços para a indústria e a saúde. Presente em 80 países com cerca de 66 000 colaboradores, o Grupo serve mais de 3,6 milhões de clientes e doentes. Oxigénio, azoto e hidrogénio são pequenas moléculas essenciais para a vida, a matéria e a energia. Representam o território científico da Air Liquide e são a essência da atividade do Grupo desde a sua criação, em 1902.