



Ana Catalina Palacios Osorio

**Regulação e controle de qualidade como
salvaguardas à falsificação de medicamentos**

**Estudo de caso: métodos analíticos aplicáveis a
substâncias anticancerígenas**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Metrologia da PUC-RIO como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Metrologia. Área de Concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação.

Orientador: Prof. Maurício Nogueira Frota, PhD
Co-Orientador: Prof. Ricardo Queiroz Aucélio, PhD
Co-Orientador: Prof. Alessandra Licursi Maia Cerqueira da Cunha, Dra

Rio de Janeiro
Julho de 2009



Ana Catalina Palacios Osorio

**Regulação e controle de qualidade como
salvaguardas à falsificação de medicamentos**

**Estudo de caso: métodos analíticos aplicáveis a
substâncias anticancerígenas**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Metrologia do Centro Técnico Científico da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão examinadora abaixo assinada.

Prof. Maurício Nogueira Frota, PhD

Orientador

Programa de Pós-Graduação em Metrologia
PósMQI – PUC-Rio

Prof. Ricardo Queiroz Aucélio, PhD

Co-Orientador

Departamento de Química
QUI – PUC-Rio

Prof. Alessandra Licursi Maia Cerqueira da Cunha, Dra

Co-Orientador

Departamento de Química
QUI – PUC-Rio

Prof. Cássia Ribeiro Ponciano, Dra

PósMQI – PUC-Rio

Prof. José Marcus de Oliveira Godoy, PhD

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof. Elisabeth Costa Monteiro, Dra

PósMQI – PUC-Rio

Prof. José Eugenio Leal, PhD

Coordenador Setorial de Pós-Graduação do Centro Técnico
Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 14 de Julho de 2009

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Ana Catalina Palacios Osorio

Graduada em Química (2008) pela Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC). Trabalhou durante quatro anos nos laboratórios de Análise Inorgânica, Análise Instrumental, Tecnologia de Alimentos e Físicoquímica na Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia da USAC. Atuou como pesquisadora em um projeto piloto para geração de biodiesel a partir de semente de mamona, em uma parceria da prefeitura de San Juan Alotenango, Sacatepéquez, Guatemala e a ONG Jepa-Limmat. Trabalhou como pesquisadora na área de síntese e identificação de compostos orgânicos a partir de produtos naturais, na Dirección General de Investigación da USAC.

Ficha Catalográfica

Osorio, Ana Catalina Palacios

Regulação e controle de qualidade como salvaguardas à falsificação de medicamentos : Estudo de caso: métodos analíticos aplicáveis a substâncias anticancerígenas / Ana Catalina Palacios Osorio; orientador: Maurício Nogueira Frota, PhD; co-orientadores: Ricardo Queiroz Aucélio, PhD, Alessandra Licursi Maia Cerqueira da Cunha, Dra – 2009.

130 f.: il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Metrologia) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Inclui bibliografia.

1. Metrologia – Teses. 2. Metrologia. 3. Regulamentação farmacêutica. 4. Controle de qualidade. 5. Falsificação de medicamentos. 6. Camptotecina. 7. Irinotecana. 8. Topotecana. I. Frota, Maurício Nogueira. II. Aucélio, Ricardo Queiroz. III. Licursi, Alessandra Maia Cerqueira da Cunha. IV. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Metrologia. V. Título.

Agradecimentos

Ao professor Maurício Nogueira Frota, pelo apoio incansável presente em todos os momentos de concepção e desenvolvimento desta dissertação, e pela instrução que foi fundamental para a minha formação profissional.

Ao professor Ricardo Queiroz Aucélio, pela oportunidade para ampliar o alcance deste trabalho e pela orientação e suporte para seu desenvolvimento.

À professora Alessandra Licursi, pela orientação e constante ajuda e apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos membros da comissão examinadora, por aceitarem avaliar este trabalho e pelas contribuições a ele realizadas.

A Ricardo Robles, professor da Universidade de San Carlos de Guatemala, que me motivou e apoiou para iniciar meus estudos de pós-graduação no exterior.

A Jaime e Epifanio Ticona pelo apoio fornecido na editoração do trabalho na plataforma LaTeX.

A Galdino Bicho, pelo fornecimento de material bibliográfico sobre a vigilância sanitária no Brasil e temas relacionados, fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

A Márcia Ribeiro, Márcia Bicalho, Eline e Kim, da equipe de suporte administrativo do mestrado do Mestrado em Metrologia pelo apoio, eficiência e desempenho.

A meus pais Otto Palacios e Floridalma Osorio, a minhas irmãs Claudia e Gabriela, e a minha tia Gloria Osorio, pelo constante incentivo e apoio incondicional para conseguir minhas metas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Metrologia da PUC-Rio, na pessoa do seu coordenador, pela iniciativa de propor ao governo da Guatemala um programa de cooperação para colaborar na capacitação de profissionais da Guatemala em temas críticos da competitividade e da regulação. A Franky Reyes, pela estruturação do Programa de Capacitação de Profissionais desse País, cujo processo de seleção indicou o meu nome para cursar o Mestrado em

Metrologia na PUC-Rio.

Ao Ministério da Economia da Guatemala, nas pessoas de Ing. Miguel Fernández, Comissionado Presidencial de Competividad e Inversión, Lic. Emmanuel Seidner, Comissionado Adjunto e de Ruben Morales (à época vice-Ministro e hoje Ministro da Economia da Guatemala), por terem acreditado na proposta da PUC-Rio e terem viabilizado o Programa de Capacitação de Profissionais implementado no âmbito do Ministério da Economia. E, ao guatemalteco Jorge Urrutia, ex-diretor do National Institute of Standards and Technology (NIST) dos Estados Unidos, por ter proposto ao Governo da Guatemala a missão técnica integrada por representantes do Brasil (Maurício N. Frota, coordenador do PósMQI), México (Dr. Nava Jaimes, diretor do Instituto de Metrologia CENAM) e Estados Unidos (Dr. Semergian Hratch, diretor do NIST) para avaliar a infraestrutura nacional da qualidade da Guatemala e propor recomendações ao esse governo.

À Vice-Reitoria Acadêmica da PUC-Rio, pela Bolsa de isenção das taxas e anuidades escolares durante o meu curso de mestrado no Brasil e ao Fideicomiso Nacional de Becas y Crédito Educativo (FINABECE) de Guatemala, pela bolsa de estudos concedida para a minha manutenção durante os meus estudos de pós-graduação. Também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), órgão do Ministério da Educação do Brasil, pelo apoio financeiro para finalização e editoração da dissertação de mestrado.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) pelo apoio financeiro no âmbito do Projeto Pensa Rio, que viabilizou a infraestrutura laboratorial no Departamento de Química da PUC-Rio, que motivou o estudo de caso aqui desenvolvido.

Ao Departamento de Química da PUC-Rio que aceitou a parceria com o Programa de Pós-graduação em Metrologia para desenvolvimento da pesquisa proposta e, recentemente, por ter aprovado a minha candidatura ao Programa de Doutorado.

E também, a todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para o desenvolvimento do presente trabalho.

Resumo

Osorio, Ana Catalina Palacios; Frota, Maurício Nogueira; Aucélio, Ricardo Queiroz; Licursi, Alessandra Maia Cerqueira da Cunha. **Regulação e controle de qualidade como salvaguardas à falsificação de medicamentos.** Estudo de caso: métodos analíticos aplicáveis a substâncias anticancerígenas. Rio de Janeiro, 2009. 130p. Dissertação de Mestrado — Programa de Pós Graduação em Metrologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

O **objetivo** desta dissertação é investigar os aspectos regulatórios e de controle de qualidade de medicamentos para minimizar o grave problema da falsificação desses produtos na Guatemala. A **motivação** para reforçar o Sistema Nacional da Qualidade da Guatemala identificando as vulnerabilidades do sistema regulatório aplicável ao controle de medicamentos levou o Ministério da Economia da Guatemala a buscar cooperação internacional. O Programa de Pós-Graduação em Metrologia, Qualidade e Inovação da Pontifícia Universidade Católica de Rio de Janeiro (PUC-Rio) ofereceu então a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa. A **metodologia** inclui revisão bibliográfica e um estudo de caso para avaliar os métodos analíticos a fim de determinar e quantificar o conteúdo de camptotecina e seus derivados (irinotecana e topotecana), utilizados em medicamentos no tratamento de câncer. Dentre os **resultados** encontrados, destacam-se o diagnóstico de aspectos regulatórios na Guatemala e a avaliação crítica dos métodos analíticos aplicáveis às substâncias anticancerígenas mencionadas. As principais **conclusões** do trabalho sinalizam para as vulnerabilidades do marco regulatório que favorecem a falsificação de medicamentos. Além disso, métodos analíticos validados exercem papel preponderante na caracterização da falsificação destes medicamentos. A eletroforese capilar e a espectrofluorimetria mostraram-se mais eficazes que outros métodos de referência usados na identificação da falsificação das substâncias anticancerígenas estudadas. Ainda que muitos artigos científicos estudados indiquem parâmetros de mérito diversos, poucos fazem menção à incerteza associada à medição do sinal analítico dos analitos de interesse.

Palavras-chave

Metrologia. Regulamentação farmacêutica. Controle de qualidade. Falsificação de medicamentos. Camptotecina. Irinotecana. Topotecana.

Abstract

Osorio, Ana Catalina Palacios; Frota, Maurício Nogueira; Aucélio, Ricardo Queiroz; Licursi, Alessandra Maia Cerqueira da Cunha. **Regulation and quality control as safeguards against counterfeit drugs** Case study: analytical methods applicable to anticancer substances. Rio de Janeiro, 2009. 130p. MSc. Dissertation — Programa de Pós Graduação em Metrologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The **objective** of this dissertation is to study regulatory and quality control aspects to tackle medicines' counterfeiting in Guatemala. The **motivation** to reinforce Guatemala's National Quality System by identifying vulnerabilities in the country's pharmaceutical regulatory system has led the Guatemalan Finance Ministry to seek cooperation. The Postgraduate Programme in Metrology for Quality and Innovation of the Catholic University of Rio de Janeiro (PUC-Rio) offered the infrastructure within the context of quality control assessment to carry out this investigation. The **methodology** includes a literature survey to investigate the main themes of this work, and a case study to assess analytical methods to identify and quantify the content of camptothecin and its derivatives (irinotecan and topotecan) used in cancer treatment. A comparison between the Brazilian and Guatemalan regulatory framework was made. A critical evaluation of the analytical methods applied to the above mentioned substances was made. **Conclusions** have shown that vulnerabilities in the regulatory framework favor the manufacturing, trade and indiscriminate use of counterfeit drugs. Furthermore, analytical methods play an important role in its characterization. Capillary electrophoresis and spectrofluorimetric proved to be more efficient than other methods for determining counterfeit or substandard drugs of the substances studied. Most scientific studies indicate a wide range of validation parameters, but only one of them mentioned the uncertainty associated with the analytical signal of the analites of interest.

Keywords

Metrology. Drug regulation. Quality control. Counterfeit drugs. Camptothecin. Irinotecan. Topotecan.

Resumen

Osorio, Ana Catalina Palacios; Frota, Maurício Nogueira; Aucélio, Ricardo Queiroz; Licursi, Alessandra Maia Cerqueira da Cunha. **Regulación y control de calidad como salvaguardias a la falsificación de medicamentos.** Estudio de Caso: métodos analíticos aplicables a sustancias anticancerígenas. Rio de Janeiro, 2009. 130p. Dissertación de Maestría — Programa de Pos Graduación en Metrología. Pontificia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

El **objetivo** de esta disertación es investigar los aspectos regulatorios y de control de calidad de medicamentos para minimizar el grave problema de la falsificación de estos productos en Guatemala. La **motivación** de este trabajo reside en el interés en reforzar el Sistema Nacional de la Calidad de Guatemala, mediante la identificación de las vulnerabilidades del sistema regulatorio aplicable al control de medicamentos, lo que llevó al Ministerio de Economía de Guatemala a buscar cooperación internacional para este propósito. El Programa de Pos-Graduación en Metrología, Calidad e Innovación de la Universidad Católica de Río de Janeiro (PUC-Rio) ofreció la infraestructura necesaria para el desarrollo de la investigación. La **metodología** incluye una revisión bibliográfica y un estudio de caso para evaluar los métodos analíticos utilizados para determinar y cuantificar la camptotecina y sus derivados (irinotecan e topotecan), en medicamentos utilizados para el tratamiento de cáncer. Entre los **resultados** encontrados, se destacan el diagnóstico de aspectos regulatorios en Guatemala y la evaluación crítica de los métodos analíticos aplicables a las sustancias anticancerígenas mencionadas. Las principales **conclusiones** del trabajo señalan las vulnerabilidades del marco regulatorio, que favorecen la falsificación de medicamentos. Asimismo, destaca la importancia de los métodos analíticos validados para la caracterización de medicamentos falsificados o deficientes. La electroforesis capilar y la espectrofluorimetría se mostraron más eficaces que otros métodos de referencia, para la identificación de falsificaciones de las sustancias anticancerígenas estudiadas. A pesar de que muchos artículos científicos estudiados indicaron parámetros de mérito diversos, pocos hacen mención a la incertidumbre asociada a la medición de la señal analítica de los analitos de interés.

Palabras-clave

Metrología. Reglamentación farmacéutica. Control de calidad. Falsificación de medicamentos. Camptotecina. Irinotecan. Topotecan.

Sumário

1	Introdução	12
1.1	Objetivos	13
1.2	Motivação	13
1.3	Metodologia	13
1.4	Estrutura da Dissertação	14
2	A circulação de produtos em mercados comuns	15
2.1	Mercado comum: a experiência da União Européia	16
2.1.1	Preceitos da Nova Abordagem	18
2.1.2	Preceitos da Abordagem Global	20
2.1.3	A legislação aplicável às substâncias químicas na União Européia	21
2.2	Mercado comum: a experiência da região centro-americana	23
2.2.1	O Comércio de produtos	24
2.2.2	A zona de livre comércio	28
2.2.3	A união aduaneira centro-americana	31
3	A regulação do setor de medicamentos	38
3.1	O papel da Organização Mundial da Saúde	40
3.2	A experiência pioneira da Food and Drug Administration	42
3.3	A experiência brasileira na regulação farmacêutica	44
3.3.1	História da vigilância sanitária no Brasil	44
3.3.2	Regulação Farmacêutica no Brasil	46
3.3.3	A Agência Nacional de Vigilância Sanitária	48
3.4	A experiência guatemalteca na regulação farmacêutica	52
4	Infraestrutura de TIB: pré-condição para o controle de qualidade	57
4.1	A infraestrutura nacional para a qualidade	57
4.2	Infraestrutura nacional da qualidade: a experiência brasileira	60
4.2.1	Conmetro	60
4.2.2	Sistema Nacional de Metrologia	62
4.2.3	Sistema Brasileiro de Normalização (SBN)	62
4.2.4	Infraestrutura de avaliação da conformidade	63
4.2.5	Infraestrutura de fiscalização do mercado	64
4.3	Infraestrutura nacional da qualidade: a experiência guatemalteca	64
4.4	Considerações sobre controle de qualidade	67
4.4.1	Princípios do controle de qualidade	68
4.4.2	Considerações sobre controle de qualidade e fiscalização de medicamentos	71
4.4.3	Controle de qualidade no laboratório de química analítica	73
4.4.4	Expressão da incerteza de medição	80
4.5	Gestão de resíduos farmacêuticos	81
5	O grave problema da falsificação de medicamentos	83
5.1	Medicamentos falsificados e fatores que favorecem à falsificação	84

5.1.1	Legislação, regulação e aplicação de leis inadequadas	86
5.1.2	Falta de cooperação entre as partes interessadas	87
5.1.3	Preços elevados dos medicamentos	88
5.1.4	Falta de vontade política	88
5.1.5	Expansão e desregulamentação do comércio	88
5.2	A situação mundial da falsificação de medicamentos	89
5.3	Combate à falsificação de medicamentos	92
5.3.1	Iniciativas mundiais, regionais e nacionais	92
5.3.2	Tecnologias aplicadas na indústria farmacêutica	94
5.3.3	Testes analíticos utilizados para a identificação de falsificações	95
6	Estudo de caso: métodos analíticos aplicáveis a substâncias anticancerígenas	97
6.1	A camptotecina e seus derivados, irinotecana e topotecana	97
6.2	Métodos utilizados na análise de CPT, TPT e CPT-11	101
6.2.1	Análise de CPT e derivados com HPLC	103
6.2.2	Análise de CPT e derivados com outras técnicas	107
7	Conclusões e Recomendações	112
7.1	Avaliação do sistema regulatório aplicável a medicamentos na Guatemala	112
7.2	Controle de qualidade para minimizar a falsificação de medicamentos	113
7.3	Avaliação de métodos para análise de substâncias anticancerígenas	114
7.4	Recomendações para desdobramentos futuros do trabalho	114
8	Referências Bibliográficas	116
	Sumário das notações	128

Lista de figuras

2.1	Balança comercial centro-americana de 2003 a 2008	25
2.2	Intercâmbio comercial do MCCA com outros blocos econômicos (2007)	25
2.3	Evolução do comércio intra-regional centro-americano de 1960 a 2007	27
2.4	Comércio intraregional no MCCA: exportações (2008).	27
2.5	Comércio intraregional no MCCA: importações (2008).	28
4.1	Infraestrutura de um sistema nacional para a qualidade	59
4.2	Relação entre qualidade e custo	70
4.3	Carta de controle	76
5.1	Medicamentos Falsificados por Categoria Terapêutica em 2007	90
5.2	Incidentes de falsificação no mundo entre 2002 e 2007	91
5.3	Ocorrência de incidentes ligados a crimes farmacêuticos em 2007	91
6.1	Estruturas da camptotecina e seus derivados	98
6.2	Equilíbrio do grupo farmacofórico da CPT	99
6.3	Mecanismo de reação da Topo I e a CPT	99
6.4	Mecanismo de inibição da Topo I	100

Lista de tabelas

2.1	Parceiros comerciais do MCCA: Balaça comercial em 2007	26
2.2	Medidas não tarifárias praticadas no comércio centro-americano	29
2.3	Itens não harmonizados no AEC	33
2.4	TLCs de países centro-americanos celebrados com terceiras partes	36
3.1	Lei, decreto e medida provisória aplicáveis aos medicamentos no Brasil	47
3.2	Portarias aplicáveis aos medicamentos no Brasil	48
3.3	Resoluções aplicáveis aos medicamentos no Brasil	49
3.4	Decretos que regulam os medicamentos na Guatemala	53
3.5	Acordos Governativos que regulam os medicamentos na Guatemala	54
3.6	Normativas que regulam os medicamentos na Guatemala	54
3.7	Resoluções do Conselho de Ministros de Integração Econômica (COMIECO) que regulam os medicamentos na Guatemala	55
5.1	Classificação de produtos farmacêuticos	84
6.1	Propriedades físicoquímicas e farmacocinéticas do TPT e CPT-11	101
6.2	Métodos por HPLC para determinação de CPT, TPT e CPT-11	105
6.3	Métodos espectrofluorimétricos e de eletroforese capilar para a determinação de CPT, TPT e CPT-11	109