

ANA PAULA LEBKUCHEN GERALDO

**APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS SWOT E FMEA PARA ANÁLISE
DA RELAÇÃO ENTRE REGISTRO SANITÁRIO (ANVISA) E
QUALIDADE/SEGURANÇA/EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS EM UMA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

São Paulo

2013

ANA PAULA LEBKUCHEN GERALDO

**APLICAÇÃO DAS FERRAMENTAS SWOT E FMEA PARA ANÁLISE
DA RELAÇÃO ENTRE REGISTRO SANITÁRIO (ANVISA) E
QUALIDADE/SEGURANÇA/EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS EM UMA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do certificado de
Especialista em Gestão e Engenharia da
Qualidade – MBA / USP

Orientador:

Prof. Dr. Adherbal Caminada Netto

São Paulo

2013

MBA/EQ
6311a

FICHA CATALOGRÁFICA

2432908

Geraldo, Ana Paula Lebkuchen

Aplicação das ferramentas SWOT e FMEA para análise da relação entre registro sanitário (ANVISA) e qualidade/segurança/eficácia de medicamentos em uma indústria farmacêutica / A.P.L. Geraldo. -- São Paulo, 2013.

p. 70

Monografia (MBA em Gestão e Engenharia da Qualidade) Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Programa de Educação Continuada em Engenharia.

1.Administração da qualidade 2.Planejamento estratégico 3.Ferramenta SWOT (Aplicações) 4.Ferramenta FMEA (Aplicações) I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Programa de Educação Continuada em Engenharia II.t.

DEDALUS - Acervo - EPMN



31600022441

“A verdadeira viagem de
descobrimiento não consiste em
procurar novas paisagens, mas em ter
novos olhos.”

(Marcel Proust)

RESUMO

A Garantia e o Controle da Qualidade dos medicamentos, os conceitos de Boas Práticas de Fabricação e o Registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são aspectos inter-relacionados no gerenciamento da qualidade e garantia da eficácia e segurança do produto a ser administrado no paciente. Este trabalho tem como objetivo fazer uma análise de três medicamentos da empresa fictícia Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda., os quais sofreram impacto nestes quesitos, ocasionando o indeferimento de seu registro sanitário. Através das ferramentas SWOT e FMEA serão realizadas análises dos processos de fabricação destes medicamentos e a situação atual da empresa, desdobrando os pontos em comum entre eles e os problemas enfrentados, para que os demais medicamentos sejam preservados e continuem abastecendo o mercado farmacêutico.

Palavras-chave: Medicamento, ANVISA, Análise SWOT, FMEA, Qualidade.

ABSTRACT

The Assurance and Quality Control of drugs, the concepts of Good Manufacturing Practice and Registration in the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA), are inter-related aspects of quality management and assurance of the safety and efficacy of the product to be administered to the patient. This study aims to analyze the three pharmaceuticals products of fictitious company Lebkuchen Pharmaceutical Ltda., impacted for these issues, causing the rejection of your health record. Through the SWOT tools and FMEA analyzes will be performed in the manufacturing processes for these products and the company's current situation, unfolding the commonalities between them and the problems faced so that other medicines are preserved and continue fueling the pharmaceutical market.

Keywords: Drugs, ANVISA, SWOT Analysis, FMEA, Quality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estrutura da ferramenta de Análise <i>SWOT</i>	26
Figura 2	- Fluxograma do Processo de Fabricação de Passanchen Comprimidos.....	30
Figura 3	- Classes de limpeza do ar para partículas em suspensão.....	31
Figura 4	- Equipamento misturador em V.....	32
Figura 5	- Compressora de comprimidos.....	33
Figura 6	- Revestidora de comprimidos.....	35
Figura 7	- Equipamento emblistadeira.....	36
Figura 8	- Fluxograma do Processo de Fabricação de Biofruleb Solução Injetável.....	39
Figura 9	- Máquina de envase de injetáveis.....	42
Figura 10	- Fluxograma do Processo de Fabricação de Tandkuchen Comprimidos.....	45
Figura 11	- Equipamento amassadeira.....	47
Figura 12	- Equipamento moinho granulador.....	47
Figura 13	- Estufa de secagem.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	-	Especificações analíticas do produto Passanchen Comprimidos.....	38
Tabela 2	-	Especificações analíticas do produto Biofruleb Solução Injetável.....	44
Tabela 3	-	Especificações analíticas do produto Tandkuchen Comprimidos.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	Água para injetáveis
BPF	Boas Práticas de Fabricação
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DFMEA	FMEA do produto
FMEA	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>
FP	Formulário de Petição
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
MS	Ministério da Saúde
NASA	<i>National Aeronautics and Space Administration</i>
NBR	Norma Brasileira
NPR	Número de prioridade de risco
PFMEA	FMEA do processo
pH	Potencial de hidrogênio
PVDC	Cloridrato de Polivinilideno
PVP	Polivinilpirrolidona
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	FUNDAMENTAÇÃO.....	14
2.1.	DEFINIÇÕES.....	14
a.	Medicamento.....	14
b.	Medicamento de referência.....	14
c.	Medicamento genérico.....	15
d.	Medicamento similar.....	15
e.	Forma Farmacêutica.....	16
f.	Prazo de Validade.....	16
g.	Embalagens: Primária e Secundária.....	16
h.	Fórmula Padrão.....	17
i.	Formulário de Petição (FP) 1 e 2.....	17
j.	Monografia do produto – Compêndio Oficial.....	17
2.2.	REGISTRO DE MEDICAMENTOS.....	18
2.3.	PESQUISA CLÍNICA.....	19
2.4.	SEGURANÇA E EFICÁCIA.....	20
2.5.	QUALIDADE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - RDC 17 de 16 de abril de 2010 e ABNT NBR ISO 9001:2008.....	21
2.6.	Ferramenta de Análise: SWOT.....	24
2.7.	Análise SWOT como parte do planejamento estratégico de processos em pequenas e grandes empresas.....	25
2.8.	Ferramenta de Análise: FMEA (<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>)....	27
3.	ANÁLISE DE CASO.....	29
4.	COMENTÁRIOS FINAIS.....	56
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
	APÊNDICE A - FMEA (<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>) do Processo de Passanthen Comprimidos.....	61
	APÊNDICE B - FMEA (<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>) do Processo de Biofruleb Solução Injetável.....	63
	APÊNDICE C - FMEA (<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>) do Processo de Tandkuchen Comprimidos.....	66

APÊNDICE D - Tabela Comparativa entre os 3 medicamentos: Passanchen Comprimidos, Biofruleb Solução Injetável e Tandkuchen Comprimidos.....	68
APÊNDICE E - Análise SWOT: Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda.....	70

1. INTRODUÇÃO

Toda a substância ou associação de substâncias apresentadas de modo a possuir propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos, ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, à restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas, é definida como um medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Os medicamentos são substâncias capazes de provocar modificações no funcionamento do nosso organismo e restabelecer-nos a saúde, para tanto, estas modificações devem acontecer na intensidade certa, para que não tenhamos ou a falta de efeito da substância em decorrência da pequena dose utilizada, ou intoxicações decorrentes de doses superiores à necessária (VILMORE, 2010).

No Brasil, o órgão que rege a disponibilidade de medicamentos no mercado é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A ANVISA foi criada para proteger a saúde do cidadão, através do controle sanitário da produção e comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária (...) com a autarquia vinculada ao Ministério da Saúde (PORTAL BRASIL, 2013).

Para que um medicamento seja disponibilizado à população, a indústria fabricante deve submeter este produto ao estudo clínico, com o objetivo de averiguar sua segurança e também sua eficácia. O estudo clínico é classificado em quatro fases: I, II, III e IV.

Após a aprovação dos testes, o processo de solicitação de registro sanitário é encaminhado à ANVISA e, após aprovado, é dado um número de registro ao medicamento. Através deste número é possível obter informações como o responsável técnico pelo produto, a origem do medicamento, a formulação e embalagem que deverão ser seguidas, os cuidados de conservação do medicamento e demais itens que garantem a segurança e rastreabilidade do mesmo, desde a fabricação até a sua comercialização.

As indústrias farmacêuticas devem seguir todo o processo de fabricação e a formulação do medicamento conforme deferido/outorgado pela ANVISA. Caso isso não aconteça, o órgão regulamentador tem total autonomia de autuar a empresa e solicitar que esta providencie o recolhimento dos medicamentos presentes no mercado e só disponibilize-os novamente após adequação e re-inspeção sanitária.

A suspensão de fabricação e comercialização de medicamentos também é monitorada no momento de renovação do registro do medicamento na ANVISA, que ocorre a cada cinco anos. Neste momento, todos os documentos pertinentes à fabricação, rastreabilidade e garantia da qualidade do produto comercializado são encaminhados à ANVISA, que faz a análise do dossiê de renovação e retorna à empresa com o deferimento do processo ou lista de exigências para adequação ou indeferimento. Quando há o indeferimento, a empresa não pode mais fabricar nem comercializar o medicamento.

Neste trabalho será abordada a importância do registro sanitário de medicamentos, os itens obrigatórios de segurança e eficácia para a disponibilização dos medicamentos no mercado da saúde, bem como a necessidade da indústria farmacêutica implantar um sistema de gerenciamento da qualidade eficaz.

Será realizada uma análise da empresa Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda. (fictícia), em que três medicamentos de seu portfólio foram indeferidos pela ANVISA e não puderam ser mais comercializados. Os motivos serão analisados através das ferramentas de Análise SWOT e FMEA, estabelecendo o cenário da empresa atualmente e os itens relevantes e críticos do processo de fabricação dos medicamentos abordados. Os pontos de melhorias serão definidos para que os demais produtos do portfólio não sofram os mesmos impactos e possam continuar abastecendo o mercado farmacêutico.

2. FUNDAMENTAÇÃO

Neste capítulo serão apresentados alguns conceitos imprescindíveis para o perfeito entendimento do tema abordado. As ferramentas de análise serão exploradas, as quais vão ser aplicadas ao longo do estudo, ressaltando a importância e destaque na utilização de cada uma delas.

2.1 DEFINIÇÕES

Foram listadas abaixo, algumas definições específicas da área farmacêutica, para que o assunto possa ser amplamente compreendido.

a. Medicamento

É o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e outras substâncias, com finalidade profilática, curativa, paliativa, ou para fins de diagnóstico (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

b. Medicamento de referência

É o produto inovador registrado no órgão federal Brasileiro, responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados, cientificamente, no órgão federal competente, por ocasião do registro (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

c. Medicamento genérico

É o medicamento similar a um produto de referência, que pretende ser com esse intercambiável (equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança), geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Genéricos são cópias de medicamentos novos que perderam a patente (de quando medicamento de referência), “emprestando” resultados dos ensaios clínicos de eficácia e segurança do produto original, por meio da comprovação de equivalência farmacêutica (*in vitro*) e bioequivalência (*in vivo*).

d. Medicamento similar

É aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal, responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Similares são medicamentos cópia, existentes antes da Lei dos Genéricos, em vigor no ano de 1999, que a partir de maio de 2003, assemelham-se a genéricos, mediante apresentação daqueles mesmos testes, no momento de renovação do registro. A renovação deve ser feita a cada cinco anos, no aniversário do registro do produto.

e. Forma Farmacêutica

Estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas, executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (BRASIL, 2011).

f. Prazo de Validade

Tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentada nos estudos de estabilidade específicos (INSTRUÇÃO NORMATIVA nº 15, 2009).

É definida também, como a data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação (RDC nº 17, 2010).

g. Embalagens: Primária e Secundária

O termo embalagem é definido como um invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos (ANVISA, 2011).

A embalagem primária é aquela que mantém contato direto com o medicamento (RDC nº 71, 2009; ANVISA, 2011) e a embalagem secundária é a embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias (RDC nº 71, 2009; ANVISA, 2011).

h. Fórmula Padrão

Documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas respectivas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo (RDC nº 17, 2010).

i. Formulário de Petição (FP) 1 e 2

Os Formulários de Petição 1 e 2 são documentos obrigatórios para o registro do medicamento na ANVISA, no qual descrevem informações referentes aos dados da empresa e dados do produto, como classe terapêutica, nome comercial do produto, empresa detentora do registro, número do registro sanitário, dados relacionados à fórmula e a sua embalagem primária e secundária.

j. Monografia do produto – Compêndio Oficial

Para a realização das análises de Controle de Qualidade, há monografia específica do ativo farmacológico num Compêndio Oficial. Cada país possui o seu documento oficial com a relação de especificações para matérias primas, medicamentos e insumos comuns naquela região e utilizados na produção de produtos usualmente utilizados pela população.

No Brasil, o compêndio oficial que rege as análises para os medicamentos e insumos é a Farmacopéia Brasileira. A Farmacopéia Brasileira é o compêndio que define as especificações para o controle de qualidade de medicamentos e insumos para saúde (ANVISA, 2013).

2.2 REGISTRO DE MEDICAMENTOS

O registro do medicamento é uma garantia à saúde pública em que a produção e fabricação de certos produtos seja submetida ao regime da legislação sanitária e ao poder de polícia sanitária. O Estado-administrativo vale-se de licenças, autorizações e registros, controlando os bens que possam interferir na saúde (HORTA, 2002).

A evolução tecnológica da indústria farmacêutica possibilitou ao desenvolvimento dos sistemas de vigilância de medicamentos. Isto porque, desconsiderando o controle de problemas de saúde, a tecnologia farmacêutica tornou-se também capaz de causar homéricos danos aos consumidores (HORTA, 2002).

A principal finalidade do registro de medicamento é garantir que sejam entregues à população medicamentos que contenham componentes eficazes e que atendam à terapêutica indicada. Outro objetivo importante é o poder que o Ministério da Saúde (ANVISA) tem para, conhecendo os diversos tipos de substâncias usadas no país, a qualquer momento, por motivos de risco potencial à saúde ou por não serem mais benéficas do ponto de vista clínico-terapêutico, identificar quem as utiliza, proibir o seu uso ou exigir que as fórmulas sejam modificadas (HORTA, 2002).

Para obtenção do registro, peticiona-se as fórmulas dos medicamentos na ANVISA através dos Formulários de Petição 1 e 2.

Após a aprovação da solicitação do registro do medicamento, este é publicado no Diário Oficial da União e é traduzido num sistema de codificação numérica de treze dígitos, os quais são terminantemente obrigados a ser impressos na embalagem, também denominada rotulagem do medicamento precedida da sigla MS.

A renovação de registro dos medicamentos possui particularidades conforme a classificação do medicamento em similares, genéricos ou medicamento de referência. A importância desta atividade é o sistema de Vigilância Sanitária possuir um controle do que está no mercado, para que as indústrias continuem produzindo e comercializando os medicamentos de forma segura, dentro dos rigores da ANVISA.

2.3 PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica engloba qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto em investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (NAPESQ, 2013).

A pesquisa clínica é usualmente classificada em 4 fases: I, II, III e IV. Devemos antes lembrar que, para se estudar clinicamente um medicamento, ele já deverá ter sido aprovado em testes pré-clínicos, ou seja, aspectos de segurança são avaliados em animais de experimentação antes da aplicação dessa droga em seres humanos. Quando essa medicação está pronta para ser testada no ser humano, as fases de investigação clínica iniciam-se e seguem uma após a outra, até que o maior volume possível de informações sobre o medicamento seja obtido.

Considerando os aspectos mais importantes e seus principais objetivos, cada fase de uma pesquisa clínica está resumida abaixo:

Fase I: refere-se ao uso do medicamento pela primeira vez em um ser humano, geralmente um indivíduo saudável e que não tem a doença para a qual o medicamento está sendo estudado. Nesta fase serão avaliadas diferentes vias de administração e diferentes doses, realizando-se testes iniciais de segurança e de interação com outras drogas ou álcool. Cerca de 20 a 100 indivíduos participam dessa fase.

Fase II: cerca de 100 a 300 indivíduos que têm a doença ou condição para a qual o procedimento está sendo estudado participam desta fase, que tem como objetivo obter mais dados de segurança e começar a avaliar a eficácia do novo medicamento ou procedimento. Os testes de fase II, geralmente possuem diferentes dosagens assim como diferentes indicações do novo medicamento, e também são avaliadas nesta fase.

Fase III: depois de concluído o estudo piloto, grandes estudos multicêntricos acompanham milhares de pacientes, 5 a 10 mil, em geral, dependendo da patologia em questão com a doença em questão, por um período maior de tempo, geralmente sendo comparados a outros tratamentos existentes e recomendados para o mesmo problema. Durante esta fase se espera obter maiores informações sobre segurança, eficácia e interação de drogas. Ao participar de uma pesquisa em fase III, o voluntário poderá receber ou o novo tratamento ou o tratamento habitual (ou placebo). Recebendo o tratamento habitual, o paciente será tratado com a qual os especialistas avaliam como o melhor tratamento da atualidade. Se o paciente receber o novo tratamento, será tratado com uma alternativa de tratamento que os especialistas esperam obter vantagens significativas sobre o habitual. O objetivo desta fase de estudo é comparar ambos os tratamentos e estabelecer a superioridade de um sobre o outro. Os testes de fase III devem fornecer todas as informações necessárias para a elaboração do rótulo e da bula do medicamento. A análise dos dados obtidos na fase III pode levar ao registro e aprovação para uso comercial do novo medicamento ou procedimento, pelas autoridades sanitárias.

Fase IV: após um medicamento ou procedimento diagnóstico ou terapêutico ser aprovado e levado ao mercado, testes de acompanhamento de seu uso são elaborados e implementados em milhares de pessoas, possibilitando o conhecimento de detalhes adicionais sobre a segurança e a eficácia do produto. Um dos objetivos importantes dos estudos fase IV é detectar e definir efeitos colaterais previamente desconhecidos ou incompletamente qualificados, assim como os fatores de risco relacionados. Esta fase é conhecida como Farmacovigilância.

A pesquisa clínica, portanto, faz parte da evolução da sociedade, sempre com o objetivo maior de trazer mais qualidade de vida às pessoas.

2.4 SEGURANÇA E EFICÁCIA

A segurança dos medicamentos é estabelecida pelos testes de toxicidade, e a eficácia pelos testes de bioequivalência e biodisponibilidade.

Para mensurar o quanto do princípio ativo foi absorvido e a velocidade que isso ocorreu e tornou-se disponível na corrente sanguínea, realiza-se o teste de biodisponibilidade (ANVISA, 2013).

O teste de bioequivalência consiste na demonstração de que o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência (aquele para o qual foi efetuada pesquisa clínica para comprovar sua eficácia e segurança antes do registro) apresentam a mesma biodisponibilidade no organismo. O teste de bioequivalência assegura que o medicamento genérico é equivalente terapêutico do medicamento de referência, ou seja, que apresenta a mesma eficácia clínica e a mesma segurança em relação ao seu de referência (ANVISA, 2013).

Todos os medicamentos, para poderem entrar no mercado, têm de sofrer uma bateria de importantes testes, entre os quais a avaliação da toxicidade ("*toxicity assessment*"). Esta consiste na determinação do potencial de uma dada substância atuar como tóxico, as condições em que esse potencial se evidencia e a caracterização dessa ação. A avaliação do risco ("*risk assessment*"), por outro lado, é uma avaliação quantitativa da probabilidade de ocorrerem efeitos negativos no organismo vivo sob determinadas condições.

Todo o processo de avaliação da toxicidade é complexo e inicia-se em estudos "*in vivo*" que permitem identificar órgãos alvo e estabelecer os mecanismos de toxicidade.

2.5 QUALIDADE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - RDC 17 de 16 de abril de 2010 e ABNT NBR ISO 9001:2008

A Indústria Farmacêutica é regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta agência foi criada em 1999 e é uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, e sua gestão é de responsabilidade de uma diretoria colegiada, composta por cinco membros (ANVISA, 2011)

A ANVISA tem como finalidade institucional promover o controle sanitário sobre a produção e a comercialização dos produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, inclusive os ambientes, os processos, os insumos e as tecnologias a eles relacionados. Atua também na Autorização de funcionamento de empresas e serviços, registro de medicamentos e produtos sujeitos a esta vigilância (ANVISA, 2011).

A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Esta resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias.

Segundo a NBR ISO 9000 (2000), “as normas da família ISO 9000 foram desenvolvidas para apoiar as organizações, de todos os tipos e tamanhos, na implementação e operação de sistemas de gestão da qualidade eficazes”. No caso da norma de BPF, de acordo com a RDC 17 (2010), “ela deve ser utilizada como a base de um sistema de garantia da qualidade para empresas que pretendem fabricar medicamentos no Brasil”. Assim, ambas são normas utilizadas como base para sistemas de gestão da qualidade, sendo que a primeira, é utilizada por qualquer tipo de empresa, enquanto a segunda, é específica para empresas fabricantes de medicamentos.

A primeira diferença entre essas normas é em função da imposição de seu cumprimento. A adoção da norma ISO 9001 (2000) para um sistema de gestão da qualidade, é uma decisão da organização e ela não impõe uniformidade na estrutura ou na documentação das empresas (NBR ISO 9001, 2000). A norma de BPF deve ser cumprida por todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, determinando a estrutura e as documentações mínimas exigidas para as empresas (RDC nº 17, 2010). A BPF apresenta um detalhamento maior de seus requisitos. O sistema ISO 9001 não contempla todos os aspectos relacionados à qualidade do produto exigidos pela BPF (MACEDO, 2003). Desse modo, por ser a base normativa

mais utilizada no mundo, algumas empresas farmacêuticas têm utilizado a ISO 9000 em conjunto com as BPF.

Com o intuito de compatibilizar os requisitos da NBR ISO 9001 (2000) com as Boas Práticas de Fabricação para a indústria farmacêutica, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) elaborou a NBR 14919 (2002), que apresenta requisitos específicos para a aplicação das normas em conjunto, nos sistemas de gestão da qualidade das indústrias farmacêuticas.

Na documentação devem existir documentos como a política, os objetivos e o manual da qualidade. Especifica a necessidade de alguns documentos, como fórmula mestra, especificações analíticas, instruções de embalagem, além de determinar que toda a documentação deva ser aprovada pelo responsável do sistema de gestão da qualidade previamente à sua utilização.

A NBR 14919:2002 determina que devam existir registros legíveis e recuperáveis, para prover evidências da conformidade com os requisitos e das operações. Determina também que os registros devam ser efetuados no momento da ação e serem assinados pelo executor, além de verificados e aprovados por pessoal qualificado antes da liberação do produto dentro dos padrões de qualidade exigidos. Define a responsabilidade da direção, do responsável técnico, do responsável da produção e do responsável pelo controle da qualidade.

A empresa deve identificar o produto quando for apropriado e promover sua rastreabilidade, quando for um requisito. Todos os produtos devem ser identificados e os registros devem permitir a rastreabilidade de qualquer etapa da fabricação ou do produto, após sua expedição utilizando-se as BPF conforme a resolução RDC 134 (2001), que não é a edição atual da norma e, sim, aquela determinada pela resolução RDC 17 (2010).

2.6 Ferramenta de Análise: SWOT

A análise SWOT corresponde à identificação por parte de uma organização e de forma integrada, dos principais aspectos que caracterizam a sua posição estratégica num determinado momento, tanto a nível interno como externo (BICHO; BAPTISTA, 2006). Produz uma capacidade de visualização clara e transparente, tanto externa como interna da organização. Essencialmente, ela objetiva possibilitar ao gestor maximizar os pontos fortes, minimizar os pontos fracos, tirar proveito das oportunidades e se proteger das ameaças.

O termo SWOT é um acrônimo das palavras *Strenghts* (forças), *Weaknesses* (fraquezas), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças). Ela é dividida em duas partes: o ambiente externo à organização (oportunidades e ameaças) e o ambiente interno (pontos fortes e pontos fracos).

Primeiramente, os pontos fortes da organização deverão ser determinados. Então, através dessa visualização, poderão ser utilizadas estratégias que visem à maximização de tais pontos. Estes pontos devem ser mais intensamente explorados, pois é através deles que a empresa obtém seus principais retornos, tanto financeiros como não financeiros.

Esses pontos podem ser representados por recursos, infraestrutura, habilidades, *market share*, patentes, capital humano, além de outras competências distintas, existentes nos mais diversos níveis hierárquicos organizacionais.

As fraquezas representam os pontos negativos existentes na empresa, desde seus controles internos até os valores agregados à marca da empresa. É verdade dizer que existe dificuldade no embasamento das fraquezas, pois as empresas não estão objetivando o reconhecimento das mesmas (CLAVEL, 2000).

Outro fator importante é determinar como sua organização pode continuar a crescer dentro de seu mercado. Afinal, oportunidades estão em todo lugar, tais como mudanças na tecnologia, política governamental, padrões sociais, etc. (MARTINS; TURRIONI, 2002).

As ameaças fazem referência aos aspectos negativos os quais podem diminuir o potencial da empresa dentro do seu ramo, mercado, objetivo, etc. Elas podem comprometer seriamente, até mesmo, os pontos fortes da empresa, inviabilizando-os ou destruindo-os.

É vital a empresa estar preparada para enfrentar as ameaças durante situações de turbulências (MARTINS; TURRIONI, 2002). Até mesmo quando não há um ambiente muito propenso para tais acontecimentos, é importante que a empresa esteja sempre a par do que acontece externamente visando o que pode influenciar negativamente nos seus resultados.

Portanto, o ambiente externo está totalmente fora do controle da organização, age de maneira homogênea sobre todas as organizações que atuam no mesmo mercado e na mesma área e, desta forma, representa oportunidades ou ameaças iguais para todas, cuja probabilidade de impacto deve ser tratada por cada empresa separadamente. Por outro lado, o ambiente interno é aquele que pode ser controlado pela empresa e, portanto, é diretamente sensível às estratégias formuladas pela organização.

2.7 Análise SWOT como parte do planejamento estratégico de processos em pequenas e grandes empresas

De acordo com Ansoff & McDonnell (1984), a análise SWOT é uma das ferramentas de gestão para suporte ao planejamento estratégico. Consiste num modelo de avaliação da posição competitiva de uma organização no mercado.

O conceito de estratégia é oriundo de um cenário de guerra. As constantes lutas e batalhas ao longo dos séculos fizeram com que os militares começassem a pensar antes de agir. A condução das guerras passou a ser planejada com antecipação. Este conceito sofreu uma série de refinamentos e hoje sem planejamento uma empresa não sobrevive. A elaboração de um Planejamento Estratégico aumenta a probabilidade de que, no futuro, a organização esteja no local certo, na hora certa. Um plano estratégico oferece uma visão de futuro. Independente do porte da organização, o plano estratégico indica a direção certa (CHIAVENATO, 2003). Há também o conceito de planejamento estratégico como um processo contínuo de, sistematicamente e com o maior conhecimento possível do futuro contido, tomar decisões atuais que envolvam riscos; organizar sistematicamente as atividades necessárias à execução destas decisões e, através de uma retroalimentação organizada e sistemática, medir o resultado dessas decisões em confronto com as expectativas alimentadas (DRUCKER, 1984).

A Figura 1 representa uma estrutura da Análise SWOT, na qual as informações do item analisado ficam dispostas de maneira que as características dos fatores que ajudam e atrapalham a organização possam ser evidenciados e possivelmente manipulados para atingir a estratégia da organização.

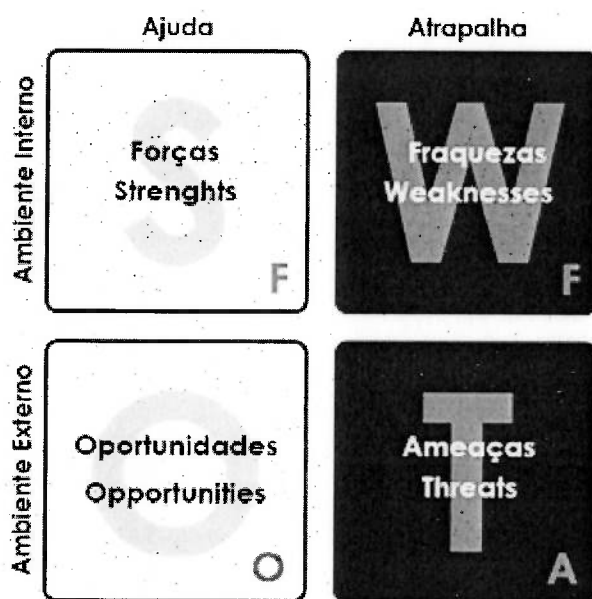


Figura 1 – Estrutura da ferramenta de Análise SWOT.

2.8 Ferramenta de Análise: FMEA

O método FMEA - *Failure Mode and Effect Analysis* - surgiu em 1949 na Indústria Militar Americana e nos anos 60 a agência do governo dos Estados Unidos, *National Aeronautics and Space Administration*, comumente conhecida como NASA, através do *Apollo Space Program*, foi a pioneira no seu desenvolvimento e evolução.

O FMEA consiste em uma técnica de análise que foi desenvolvida para ser aplicada principalmente a componentes (*hardware*), cujo objetivo primordial é “radiografar” cada um dos componentes de um sistema a fim de levantar todas as maneiras pelas quais o componente possa vir a falhar e avaliar quais os efeitos que estas falhas acarretam sobre os demais componentes e sobre o sistema (instalação, equipamento, etc.) (CARBONE; TIPPET, 2004; SIMÕES, 2004).

É um método útil para documentar de forma organizada os modos e os efeitos de falhas, investigando-os a fim de levantar todos os elementos, incluindo as ações inadequadas do ser humano, que possam interromper ou degradar o seu funcionamento e/ou do sistema ao qual pertença (SIMÕES, 2004). Assim, de acordo com Maddox (2005), o FMEA constitui uma das técnicas de análise de risco mais utilizadas no domínio de engenharia de produto, a qual analisa os possíveis modos de falhas dos componentes de um sistema e indica os efeitos e a criticidade destas falhas sobre outros componentes e sobre o sistema. Para Puente *et al* (2002), o FMEA permite que problemas potenciais sejam analisados, possíveis defeitos em produtos sejam identificados antes de chegarem o cliente final, cujos efeitos no sistema completo podem ser estudados e decisões mais assertivas de controle podem ser tomadas, tanto para o FMEA de produto (DFMEA) quanto de processo (PFMEA).

Na elaboração do FMEA, cada componente é examinado de forma a identificar seus possíveis modos de falha. Para cada modo de falha são atribuídos três valores: a probabilidade de ocorrência de um modo de falha (“O”), a severidade do impacto de tal falha (“S”) e a capacidade dos meios de detecção desta falha antes que ela

realmente ocorra ("D"). A simples multiplicação destas três variáveis gera o valor do risco, denominado NPR - Número de prioridade de risco (MADDOX, 2005).

Apesar de o FMEA colaborar com a priorização dos efeitos mais críticos dos modos de falha em análise, de acordo com Puente *et al.* (2002) pode-se fazer as seguintes críticas ao FMEA:

- A avaliação oferecida pelo NPR nem sempre pode ser aferida pelos meios de detecção ("D");
- Não há uma regra algébrica precisa para a determinação dos índices ocorrência ("O") e detecção ("D");
- O cálculo do NPR baseado no produto dos três índices também pode causar distorções, pois enquanto a probabilidade de não detecção e sua respectiva pontuação seguem uma função linear, a relação entre a probabilidade de ocorrência de uma falha e sua pontuação não necessariamente é linear;
- Diferentes pontuações de "O" e "D" podem levar a um mesmo NPR, apesar de o risco envolvido ser completamente diferente;
- O NPR não consegue mensurar a efetividade das ações de melhoria propostas.

O FMEA por si só não constitui um método de gerenciamento de riscos, devendo seus pontos fortes ser integrados às dimensões de análise como os impactos nos prazos, escopo, custos, ainda com uma tratativa temporal de evolução dos riscos (TRAMMELL *et al.*, 2004).

3. ANÁLISE DE CASO

Neste capítulo serão analisados três medicamentos, com seus nomes verdadeiros preservados e a nomenclatura de seus componentes substituídos por outro sem valor químico e/ou farmacêutico, da empresa fictícia Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda., os quais tiveram seu registro sanitário indeferido e não puderam ser mais comercializados.

Para cada medicamento, será descrito o seu processo de fabricação, desde a pesagem das matérias primas até a expedição do produto para o mercado; o FMEA do processo e as especificações analíticas requeridas para cada produto. Será elaborada também a análise SWOT da empresa, abordando a sua posição frente ao mercado farmacêutico e a visão estratégica para sua sustentabilidade.

Requer-se ao final desta análise relacionar os itens comuns entre os medicamentos e pontuar ações para que os demais produtos não sofram este impacto e possam continuar sendo comercializados e abastecendo ao mercado farmacêutico.

3.1 Passanthen Comprimidos

O medicamento Passanthen Comprimidos é um sólido oral fitoterápico, com ação sedativa do sistema nervoso. Os comprimidos são revestidos, de modo que as matérias primas ficam envoltas com uma camada de goma que possui a função de proteger os extratos utilizados na formulação quanto a degradação por hidrólise (água/umidade) e fotólise (luz).

Abaixo será descrito o processo de fabricação deste medicamento, o fluxograma do processo e a análise FMEA, evidenciando os pontos críticos desta fabricação, e também as análises requeridas para a liberação do produto pelo Controle de Qualidade.

3.1.1 Fluxograma do Processo

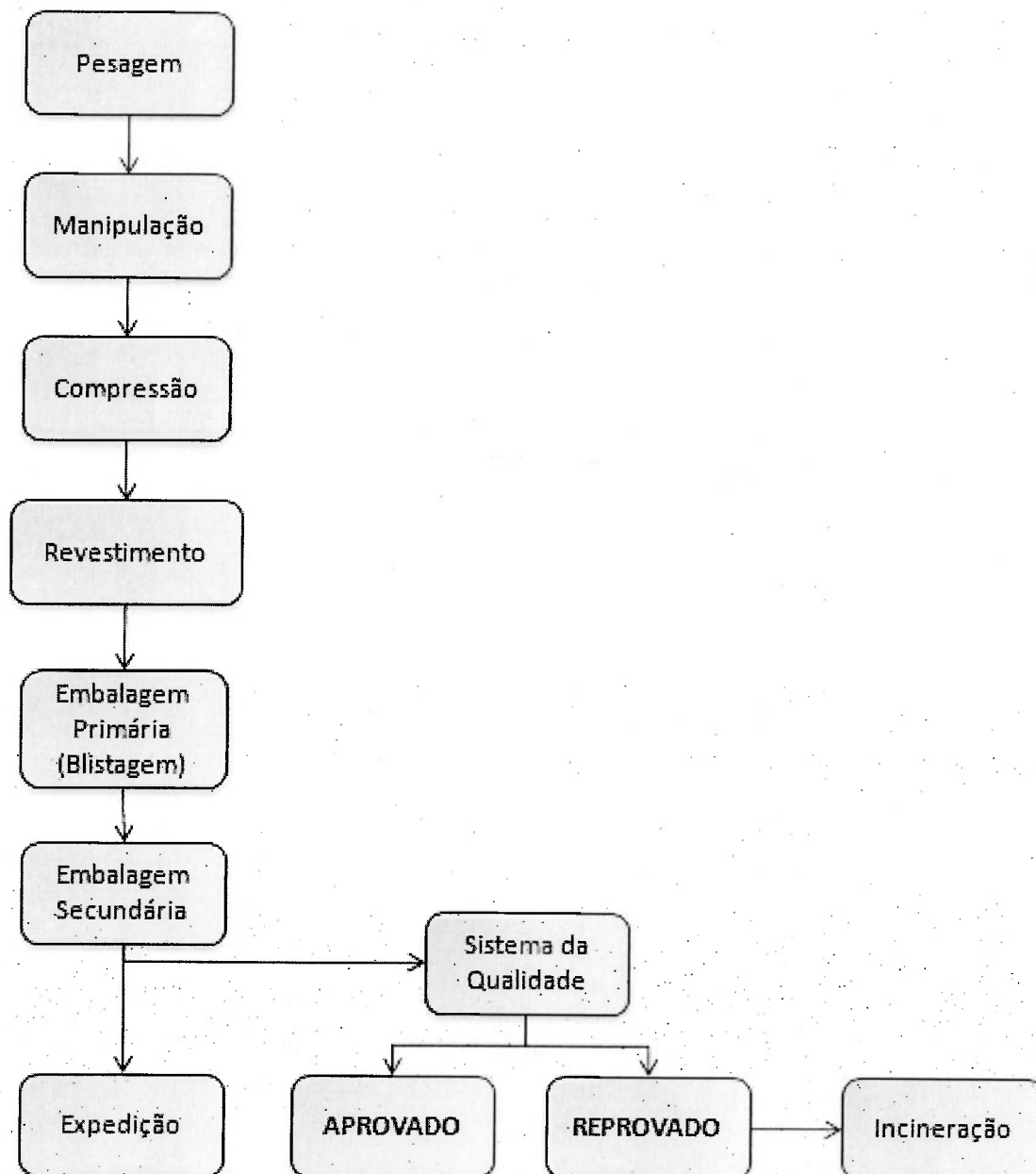


Figura 2 – Fluxograma do Processo de Fabricação de Passanthen Comprimidos

3.1.2 Processo de Fabricação

O processo de fabricação descreve todas as etapas que são realizadas para que um produto seja produzido.

a. Pesagem das Matérias-Primas

As matérias primas são pesadas em setor específico, abaixo de fluxo laminar¹ com sala "classe 5", conforme NBR 14644-1² para garantir que não ocorra contaminação cruzada³. A Figura 3, extraída desta norma, indica os limites máximos na concentração de partículas por metro quadrado de ar.

¹O fluxo laminar é classificado como um equipamento com objetivo de formar ilhas estéreis, protegendo o produto contra a contaminação externa (NBR 14644-1).

²A norma ISO 14644-1 especifica o logaritmo decimal do número de partículas de 0,1 µm ou superior permitido por metro cúbico de ar. Por exemplo, uma sala "classe 5" de acordo com a ISO, possui como máximo $10^5 = 100,000$ partículas por m³.

³Contaminação cruzada é classificada como uma contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado com outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção (RDC 134, 2001).

Número de classificação ISO (N)	Limites máximos de concentração (partículas/m ³ de ar) para partículas iguais ou maiores que os tamanhos considerados					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Classe 1	10	2				
ISO Classe 2	100	24	10	4		
ISO Classe 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Classe 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Classe 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Classe 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Classe 7				352 000	83 200	2 930
ISO Classe 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Classe 9				35 200 000	8 320 000	293 000

Figura 3 – Classes de limpeza do ar para partículas em suspensão

b. Manipulação

Em um misturador em V de aço inoxidável - Figura 4, adiciona-se as seguintes matérias-primas:

Extrato seco de Alfa	11,20	Quilogramas
Extrato Seco de Beta	42,20	Quilogramas
Extrato seco de Gama	21,10	Quilogramas
Dióxido de Silício	0,55	Quilogramas

Mistura-se por 5 minutos a 20 rotações por minuto.

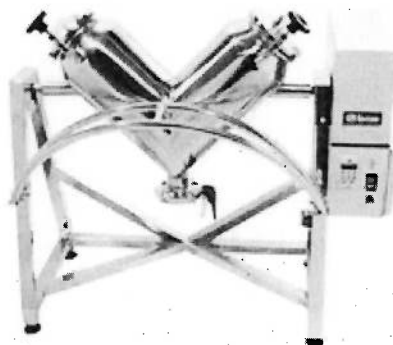


Figura 4 – Equipamento misturador em V

Em seguida adiciona-se ao mesmo Misturador em V:

Cellactose	25,08	Quilogramas
Celulose Microcristalina	3,30	Quilogramas
Croscarmelose Sódica	4,40	Quilogramas

Mistura-se por 20 minutos a 20 rotações por minuto.

Ao misturador em V é adicionado:

Estearato de Magnésio Vegetal	1,10	Quilogramas
-------------------------------------	------	-------------

Mistura-se por 5 minutos a 20 rotações por minuto.

c. Compressão

Utiliza-se uma compressora nesta etapa – Figura 5, e esta é montada usando jogo de punções (utensílios que compactam o granulado formando os comprimidos), de 2,0 milímetros de diâmetro, convexos e lisos e matrizes 20 milímetros de diâmetro, ovais.



Figura 5 – Compressora de comprimidos

d. Revestimento

Nesta etapa são preparadas as soluções que irão revestir o pó comprimido.

Preparação da Solução de Eta:

Transfere-se para um recipiente de aço inoxidável dotado de sistema de agitação:

Álcool Isopropílico	31,12	Quilogramas
---------------------	-------	-------	-------------

Aos poucos se adiciona a matéria-prima abaixo e aciona-se, gradativamente, o sistema de agitação deste recipiente:

Eudragit E-100	3,25	Quilogramas
----------------	-------	------	-------------

Aguarda-se até dissolução total do polímero Eudragit E-100.

Suspensão de Pigmentos:

Transfere-se para um recipiente de aço inoxidável à parte, munido de agitador:

Álcool Isopropílico	4,19	Quilogramas
---------------------	-------	------	-------------

Adiciona-se aos poucos sob agitação:

Talco	1,14	Quilogramas
-------	-------	------	-------------

Estearato de Magnésio Vegetal	0,33	Quilogramas
-------------------------------	-------	------	-------------

Dióxido de Titânio	0,81	Quilogramas
--------------------	-------	------	-------------

Macrogol	0,16	Quilogramas
----------	-------	------	-------------

Deve-se aguardar a perfeita homogeneização da suspensão.

Solução de Brilho:

Em um recipiente de aço inoxidável, fundir em banho-maria até a solução ficar límpida:

Macrogol	0,16	Quilogramas
----------	-------	------	-------------

Álcool Isopropílico	0,55	Quilogramas
---------------------	-------	------	-------------

Com uma pistola manual aplicar a solução sobre os núcleos com a Revestidora de comprimidos – Figura 6, em velocidade de 4 a 6 rotações por minuto. Deixar rodando por 10 minutos até os núcleos pegarem brilho.

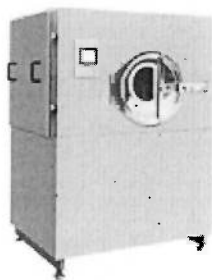


Figura 6 – Revestidora de comprimidos

Suspensão Final:

Sobre a solução de Eta em agitação, adicionar:

Suspensão de Pigmentos	7,81	Quilogramas
Álcool Isopropílico	5,08	Quilogramas

Manter a suspensão final sob agitação, conservando a tampa do recipiente bem fechada.

A finalização do revestimento dá-se com a Suspensão Final. Aguarda-se a secagem total e os comprimidos revestidos e estes são armazenados em barricas identificadas de acordo com o número de volumes, nome do produto e lote.

e. Embalagem Primária (Blistagem)

Confere-se o Alumínio e o Cloridrato de Polivinilideno (PVDC), materiais de embalagem que serão selados e são utilizados como embalagem primária do comprimido, de acordo com o produto a ser emblistado.

Realiza-se a codificação do lote e validade na matriz de selagem.

O equipamento Emblistadeira – Figura 7 é montado utilizando as ferramentas adequadas para o produto na apresentação de 12 comprimidos, conforme descrito abaixo:

Matriz de Formação: 110x49 milímetros

Matriz de Selagem: 110x49 milímetros

Matriz de Corte: 110x49 milímetros

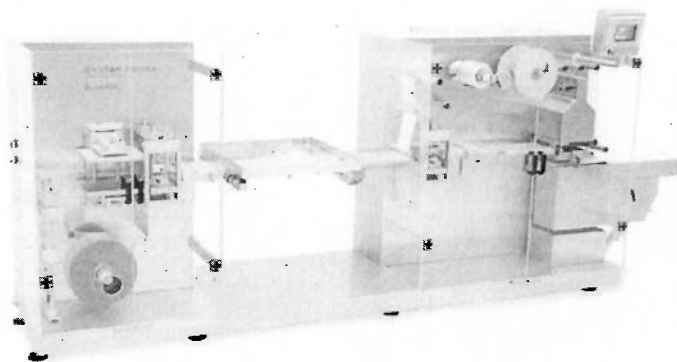


Figura 7 – Equipamento emblistadeira

f. Embalagem Secundária

Os blisteres são encartuchados conforme a apresentação do produto registrada na ANVISA, juntamente com a sua bula.

A linha de embalagem é contínua, de forma que o cartucho já é encaminhado à Caixa de Embarque para expedição.

g. Aguardar a Aprovação Final do Sistema da Qualidade

O departamento de Controle de Qualidade realiza uma amostragem, a fim de realizar análises para a liberação final do produto. Assim que aprovado as caixas de embarque são liberadas.

h. Encaminhar as Caixas de Embarque ao setor da Expedição

O produto fica neste setor até o momento de ser entregue ao consumidor intermediário, podendo ser distribuidora, transportadora ou farmácias.

3.1.3 FMEA: *Failure Mode and Effect Analysis*

Para análise das falhas, elaborou-se o FMEA do processo, mapeando assim todas as etapas e os possíveis efeitos de falha em cada uma delas.

No APÊNDICE I - FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) do Processo de Passanthen Comprimidos encontra-se toda a análise realizada.

Mediante a análise FMEA foi possível observar que as falhas de maior probabilidade de ocorrência estão localizadas nas etapas de Blistagem, com o fechamento inadequado dos blisteres e possibilidade de entrada de ar e umidade, ocasionando a degradação do comprimido; e na etapa de Embalagem Secundária, com a falha na codificação dos cartuchos, podendo levar a administração do produto ao paciente fora do prazo de validade, infringindo a legislação sanitária.

Com isso, foi possível traçar um plano de ação mais específico para que a manutenção preventiva dos equipamentos alterasse na periodicidade de um ano para seis meses, garantindo assim que o equipamento possa liberar blisteres devidamente lacrados e cartuchos identificados, realizando assim o cumprimento da legislação.

3.1.4 Especificações Analíticas

As especificações analíticas, conforme definido no capítulo 2, são elaboradas de acordo com a monografia do produto, existente nos compêndios oficiais.

Abaixo, na Tabela 1, encontram-se as especificações requeridas para a liberação do medicamento Passanchen Comprimidos.

Análises	Especificações
Descrição	Cor branca
Desintegração	60 minutos em Ácido Clorídrico com concentração 0,1 Normal
Umidade	Máximo de 7%
Dureza	Maior que 6 Quilogramas-força
Friabilidade	Menor que 1%
Diâmetro	10 ± 0,1 milímetros
Altura	4,7 ± 0,2 milímetros
Determinação de Peso	Comprimido Simples: 370 a 393 miligramas Comprimido Revestido: 390 a 420 miligramas
Extrato Seco de Alfa	90 a 110%
Extrato Seco de Beta	90 a 110%
Extrato Seco de Gama	90 a 110%
Referência(s): Departamento de desenvolvimento interno.	

Tabela 1 - Especificações analíticas do produto Passanchen Comprimidos.

3.2 Biofruleb Solução Injetável

O medicamento Biofruleb Solução Injetável é um medicamento injetável, com ação energética e auxiliar para o tratamento e recuperação de pacientes com doenças infecciosas nos estados de debilidade orgânica e de pacientes idosos incapazes de deglutir (engolir) e/ou sujeitos a dietas por sondas. O medicamento é envasado em ampolas de vidro transparentes, com volume de 5,0 mililitros.

Abaixo será descrito o processo de fabricação deste medicamento, o fluxograma do processo e a análise FMEA, evidenciando os pontos críticos desta fabricação, e também as análises requeridas para a liberação do produto pelo Controle de Qualidade.

3.2.1 Fluxograma do Processo

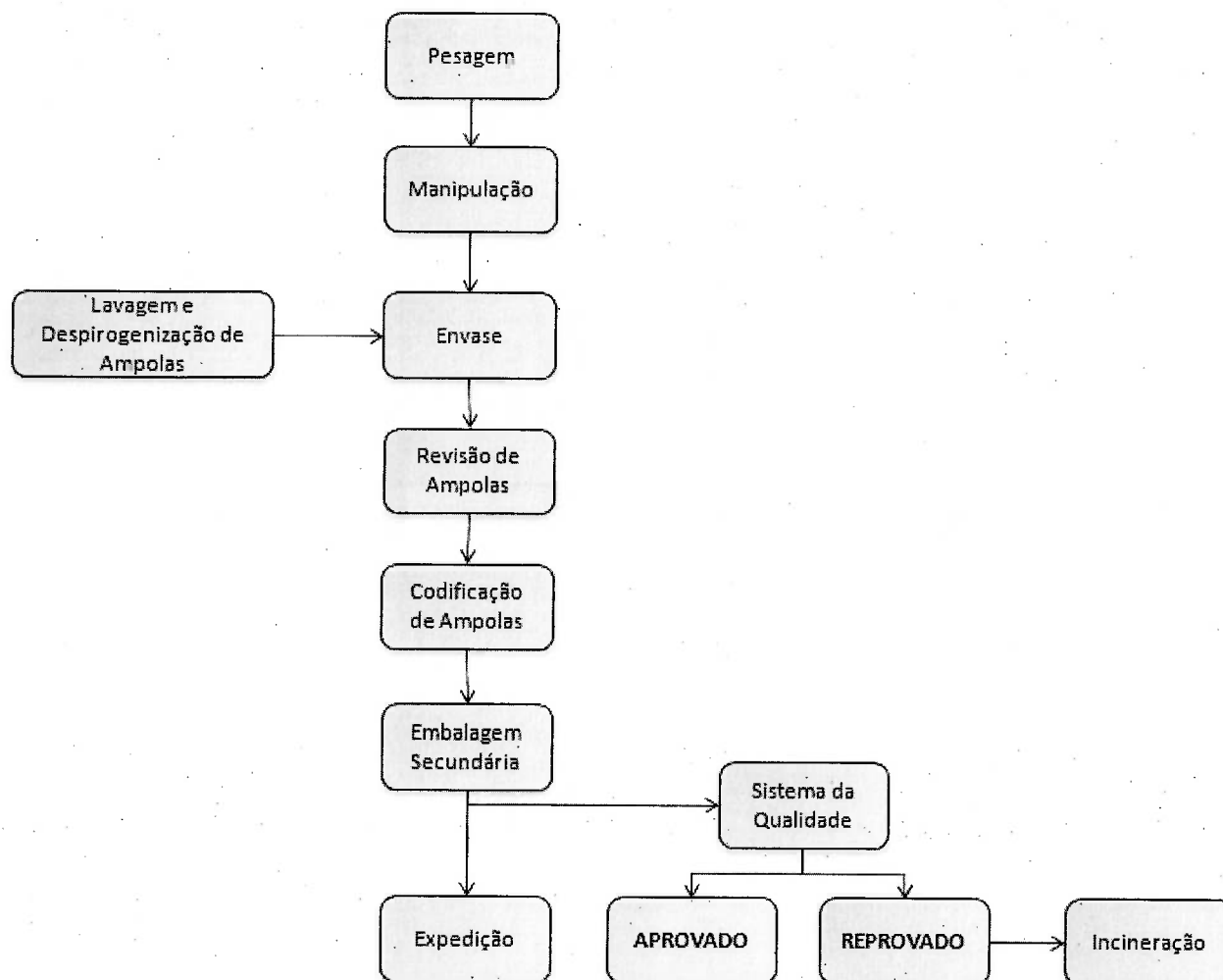


Figura 8 – Fluxograma do Processo de Fabricação de Biofruleb Solução Injetável

3.2.2 Processo de Fabricação

Conforme supracitado, o processo de fabricação descreve todas as etapas que são realizadas para que um produto/medicamento seja produzido. Abaixo se tem as etapas de fabricação do medicamento Biofruleb Solução Injetável.

a. Pesagem das Matérias-Primas

As matérias primas são pesadas em setor específico, abaixo de fluxo laminar com sala "classe 5", conforme NBR 14644-1 para garantir que não ocorra contaminação cruzada, conforme supracitado no item 3.1.2 – a.

A Figura 3, presente no item 3.1, extraída desta norma, indica os limites máximos na concentração de partículas por metro quadrado de ar.

b. Manipulação

A etapa de manipulação deve ser realizada em setor estéril, isento de contaminantes, para que garanta a esterilidade e apirogenicidade⁴ do medicamento.

⁴Apirogenicidade: É também um requisito dos injetáveis que sejam livres de pirogênios (Saha, 1998; Rakias et al., 1996; Balaban et al., 1986). Os pirogênios são produtos do metabolismo das bactérias (endotoxinas), com tamanho entre 0,05 e 1 milímetros, solúveis, termoestáveis e são capazes de induzir hipertermia.

As etapas da manipulação do medicamento ocorrem na sequência descrita abaixo.

Em um reator de aço inoxidável com capacidade para 150 litros, devidamente limpo e munido de agitador, adiciona-se:

Água para Injetáveis (API) 40,0 litros

Dissolve-se e agita-se cuidadosamente até homogeneização completa:

Ácido Delta 6,0 quilogramas

Em outro recipiente de aço inoxidável, com capacidade para 10 litros, devidamente limpo e seco, adiciona-se em constante agitação:

Água para Injetáveis (API) 4,5 litros
Hidróxido de Sódio 1,3 quilogramas

Deve-se aguardar até o resfriamento e verter ao reator de aço inoxidável. Na sequência a solução é borbulhada com nitrogênio por 10 minutos, a fim de expulsar o oxigênio presente no reator e inviabilizar o crescimento microbológico.

Adiciona-se cuidadosamente ao reator:

Frutose 48,0 gramas
Cloridrato de Piridoxina 35,0 gramas
Nicotinamida 0,35 quilogramas
Uréia 22,5 gramas
Cloreto de Benzalcônio 0,02 quilogramas

Agita-se até dissolução completa em 35 rotações por minuto e adiciona-se:

Água para Injetáveis 30,0 litros
Cloridrato de Tiamina 45,0 quilogramas

Após adição destes componentes, deve-se aguardar até dissolução completa, em velocidade de 50 rotações por minuto.

Completa-se aos poucos o volume com água para injetáveis, quantidade suficiente para 150 litros e mantém-se sob agitação com o reator fechado por aproximadamente 10 minutos em 40 rotações por minuto.

Mede-se o pH que deve estar entre 5,0 a 7,0.

c. Embalagem Primária (Envase)

O envase de injetáveis é realizado em área específica, abaixo de fluxo laminar com controle de partículas em suspensão no ar, a fim de garantir a segurança do estéril que está sendo produzido. No processo, a máquina de envase - Figura 9 deverá ser montada juntamente com o filtro cartucho esterilizante, previamente autoclavado.

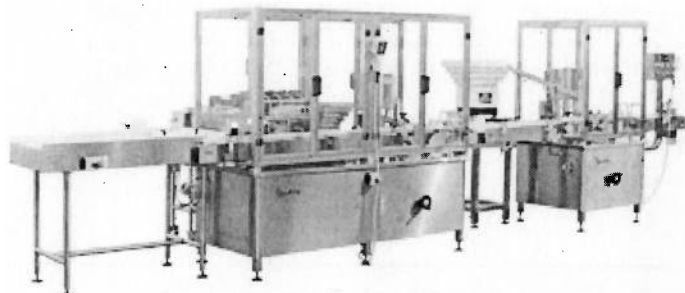


Figura 9 – Máquina de Envase de Injetáveis

O envase é realizado com auxílio de nitrogênio com 1,5 Quilogramas-força de pressão, com a finalidade de expulsar o oxigênio presente no interior do recipiente e garantir a segurança contra microorganismos do medicamento.

O medicamento é envasado em ampola de vidro incolor com volume de 5,5 a 6,0 mililitros.

d. Embalagem Secundária

Encartuchar o produto conforme a apresentação registrada na ANVISA, juntamente com a sua bula.

A linha de embalagem é contínua, de forma que o cartucho já é encaminhado à Caixa de Embarque para expedição.

e. Aguardar a Aprovação Final do Sistema da Qualidade

O departamento de Controle de Qualidade realiza uma amostragem, a fim de realizar a liberação final do produto. Assim que aprovado as caixas de embarque são liberadas.

f. Encaminhar as Caixas de Embarque ao setor da Expedição

O produto fica neste setor até o momento de ser entregue ao consumidor final, podendo ser distribuidora, transportadora ou farmácias.

3.2.3 FMEA: *Failure Mode and Effect Analysis*

Para análise das falhas, elaborou-se o FMEA do processo, mapeando assim todas as etapas e os possíveis efeitos de falha em cada uma delas.

No APÊNDICE II - FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) do Processo de Biofruleb Solução Injetável, encontra-se toda a análise realizada.

Baseando-se na análise realizada foi possível evidenciar que a falha de maior probabilidade de ocorrência está localizada na etapa de Manipulação, com a utilização de água para injetáveis fora das especificações definidas nos procedimentos específicos, podendo ocasionar a contaminação microbológica do produto, alteração físico-química da solução, reprovação do lote, ou também lesão ao paciente, no caso de ser liberado ao mercado.

A partir disso foi possível analisar o processo de forma mais específica, podendo traçar um plano de ação coerente e aplicável às etapas críticas do processo. As ações preventivas foram de validar o sistema de água, a fim de garantir que a água produzida dentro da empresa, proveniente de etapas de purificação, esteja conforme as especificações exigidas pela ANVISA para os medicamentos injetáveis.

3.2.4 Especificações Analíticas

As especificações analíticas, conforme definido no capítulo 2, são elaboradas de acordo com a monografia do produto, existente nos compêndios oficiais.

Abaixo, na Tabela 2, encontram-se as especificações requeridas para a liberação do medicamento Biofruleb Solução Injetável.

Análises	Especificações
Descrição	Solução límpida de cor vermelha
Odor	Inodoro
Determinação de volume	5,5 a 6,0 mililitros
pH	5,0 a 5,5
Frutose	90 a 150%
Cloridrato de Piridoxina	90 a 150%
Nicotinamida	90 a 150%
Cloridrato de Tiamina	90 a 150%
Teste de Pirogênio	Apirogênico
Teste de Esterilidade	Estéril
Referência(s): Departamento de desenvolvimento interno.	

Tabela 2 - Especificações analíticas do produto Biofruleb Solução Injetável.

3.3 Tandkuchen Comprimidos

O medicamento Tandkuchen Comprimidos é um comprimido simples, isto é, pó compactado, sem revestimento e drageamento, com ação de relaxante muscular, antiinflamatória e analgésica. O medicamento possui apresentação de 2 blisteres de 15 comprimidos por cartucho.

Abaixo será descrito o processo de fabricação deste medicamento, o fluxograma do processo e a análise FMEA, evidenciando os pontos críticos desta fabricação, e

também as análises requeridas para a liberação do produto pelo Controle de Qualidade.

3.3.1 Fluxograma do Processo

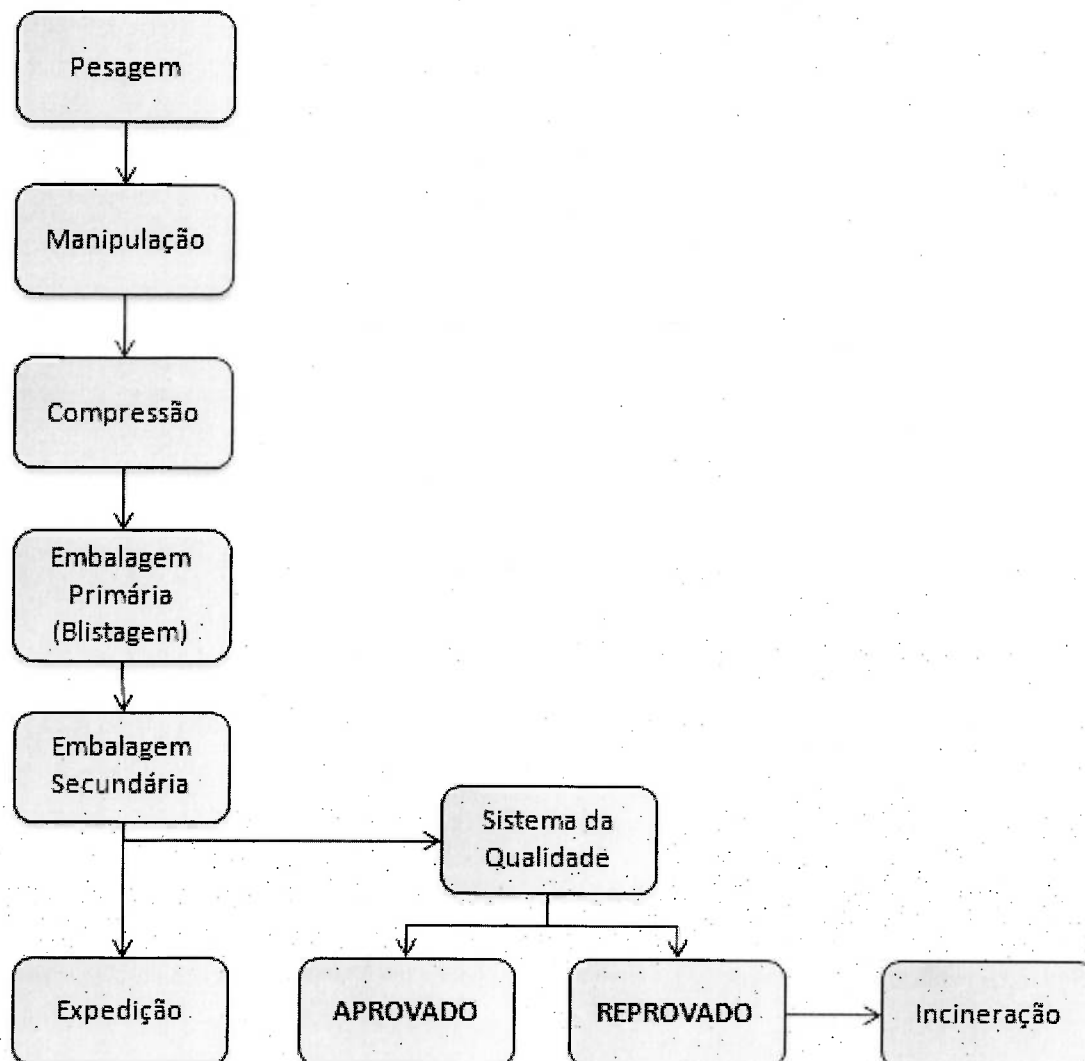


Figura 10 – Fluxograma do Processo de Fabricação de Tandkuchen Comprimidos.

3.3.2 Processo de Fabricação

O processo de fabricação descreve todas as etapas que são realizadas para que um produto seja produzido.

a. Pesagem das Matérias-Primas

As matérias primas são pesadas em setor específico, abaixo de fluxo laminar com sala "classe 5", conforme NBR 14644-1 para garantir que não ocorra contaminação cruzada, conforme supracitado no ítem 3.1.2 – a.

A Figura 3, presente no item 3.1, extraída desta norma, indica os limites máximos na concentração de partículas por metro quadrado de ar.

b. Manipulação

Em um misturador em V – Figura 4, devidamente limpo e seco, acrescenta-se as seguintes matérias primas:

Tau	5,53	Quilogramas
Sigma	31,85	Quilogramas
Cafeína Anidra	3,31	Quilogramas
Lactose monoidratada M-200	9,73	Quilogramas
Amido de Milho	8,89	Quilogramas
Croscarmelose Sódica	2,10	Quilogramas
Carisoprodol	13,93	Quilogramas

Mistura-se por 15 minutos.

O misturador é descarregado, a mistura é acondicionada em saco plástico, identificada com nome, número de lote e validade, e reservada.

Em um recipiente de aço inoxidável, dissolve-se:

Álcool Etilíco	14,00	litros
Crospovidona	4,20	Quilogramas

Agita-se até dissolução completa.

Em um béquer de 1000 mililitros, dissolve-se:

Corante amarelo	0,04	Quilogramas
Água Purificada	1000,0	litros

Permanece em agitação até dissolução completa. Após a dissolução, mistura-se com a solução anterior.

Adiciona-se à amassadeira – Figura 11, a mistura e inicia-se o processo de granulação utilizando a solução alcoólica de Polivinilpirrolidona (PVP) colorida até obter uma massa consistente.

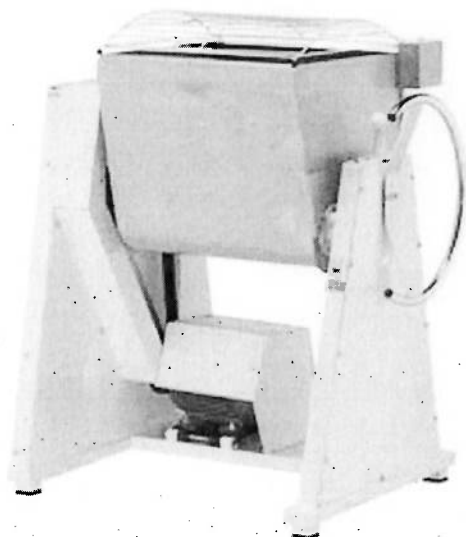


Figura 11 – Equipamento Amassadeira

A massa obtida é introduzida ao moinho granulador – Figura 12, com malha número 5.

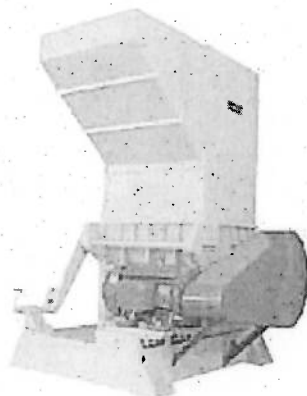


Figura 12 – Equipamemtno moinho granulador

Na sequência, é disposta em bandejas de aço inoxidável e colocada na estufa de secagem – Figura 13. A massa deve permanecer na estufa até obter umidade maior que 3%.

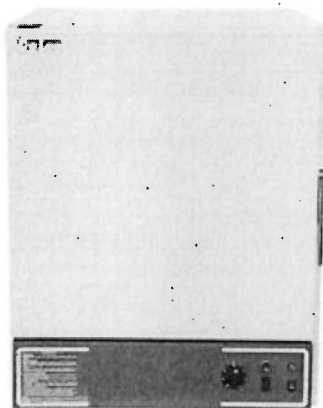


Figura 13 – Estufa de secagem

Após a secagem e liberação pelo departamento de Controle de Qualidade, deve-se passar a mistura no moinho granulador usando peneira de 2,5 micras e transferir para o misturador em V devidamente limpo e seco.

A mistura deve ficar em procedimento no equipamento por 10 minutos. Em seguida, deve-se adicionar ao misturador em V as seguintes matérias-primas e misturá-las por 5 minutos:

Talco	1,82	Quilogramas
Estearato de Magnésio	2,52	Quilogramas

O pó é retirado do misturador em V e colocado em barricas de polietileno revestidas com saco plástico e identificadas interna e externamente, com etiquetas de controle em processo devidamente preenchidas com nome do produto, número de lote e data de validade.

c. Compressão

Da mesma forma que foi utilizado na etapa de compressão de Passanthen Comprimidos, é aplicado neste produto. Utiliza-se uma compressora na qual é montada usando pino com punção superior sulcado, inferior com logotipo Lebkuchen e matrizes de diâmetro 12 milímetros.

d. Embalagem Primária (Blistagem)

Confere-se o Alumínio e o Cloridrato de Polivinilideno (PVDC), materiais de embalagem que serão selados e são utilizados como embalagem primária do comprimido, de acordo com o produto a ser emblistado.

Realiza-se a codificação do lote e validade na matriz de selagem.

O equipamento Emblistadeira, conforme Figura 7 acima, é montado utilizando as ferramentas adequadas para o produto na apresentação de 10 comprimidos, conforme descrito abaixo:

Matriz de Formação: 100x40 milímetros

Matriz de Selagem: 100x40 milímetros

Matriz de Corte: 100x40 milímetros

e. Embalagem Secundária

Encartuchar o produto conforme a apresentação registrada na ANVISA, juntamente com a sua bula.

A linha de embalagem é contínua, de forma que o cartucho já é encaminhado à Caixa de Embarque para expedição.

g. Aguardar a Aprovação Final do Sistema da Qualidade

O departamento de Controle de Qualidade realiza uma amostragem, a fim de realizar a liberação final do produto. Assim que aprovado as caixas de embarque são liberadas.

h. Encaminhar as Caixas de Embarque ao setor da Expedição

O produto fica neste setor até o momento de ser entregue ao consumidor final, podendo ser distribuidora, transportadora ou farmácias.

3.3.3 FMEA: *Failure Mode and Effect Analysis*

Para análise das falhas, elaborou-se o FMEA do processo, mapeando assim todas as etapas e os possíveis efeitos de falha em cada uma delas.

No APÊNDICE III - FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) do Processo de Tandkuchen Comprimidos, encontra-se toda a análise realizada.

A partir da análise realizada foi possível observar que a falha de maior probabilidade de ocorrência está descrita na etapa de Manipulação, com o erro na identificação das barricas e do lacre de fechamento do saco plástico de acondicionamento. Com esta possível falha no processo, a rastreabilidade do produto fica prejudicada, sendo que o produto pode ser destinado a outro tipo de tratamento a qual ele não seja indicado, impactando na saúde do paciente. Porém há também outras duas possíveis falhas que não podem ser desconsideradas, pois seu nível de significância é grande, localizadas estas nas etapas de Blistagem, com o fechamento inadequado dos blisteres e possibilidade de entrada de ar e umidade, ocasionando a degradação do comprimido, e na etapa de Embalagem Secundária, com a falha na codificação dos cartuchos, podendo levar a administração do produto ao paciente fora do prazo de validade e infringir a legislação sanitária.

Ficou clara a necessidade de um treinamento e acompanhamento do mesmo com a garantia da eficácia de absorção das informações aos operadores desta etapa, para que identifiquem corretamente todos os materiais. Traçou-se também um plano estratégico de implantação de um sistema de codificação através de código de barras, sendo que para toda etiqueta gerada há este código, e para o prosseguimento do processo de fabricação é necessária a validação desta etiqueta no sistema computadorizado. Foi possível também traçar um plano de ação mais específico para que a manutenção preventiva dos equipamentos alterasse na periodicidade de um ano para seis meses, garantindo assim que o equipamento possa liberar blisters devidamente lacrados e cartuchos identificados, realizando assim o cumprimento da legislação.

3.3.4 Especificações Analíticas

As especificações analíticas, conforme definido no capítulo 2, são elaboradas de acordo com a monografia do produto, existente nos compêndios oficiais.

Abaixo, na Tabela 3, encontram-se as especificações requeridas para a liberação do medicamento Tandkuchen Comprimidos.

Análises	Especificações
Aspecto	Comprimido de cor amarela
Umidade	Máximo de 3,0 %
Determinação de peso	731,5 a 808,5 miligramas
Teste de dureza	Maior que 10,0 Quilograma-força
Teste de friabilidade	Menor que 1,0 %
Diâmetro	12,5 ± 0,5 milímetros
Altura	6,7 ± 0,5 milímetros
Teste de Desintegração	Máximo de 30 minutos em água
Teor de Tau	95 a 110%
Teor de Sigma	90 a 105%
Teor de Cafeína Anidra	90 a 110%

Teor de Carisoprodol	90 a 150%
Referência(s): Departamento de desenvolvimento interno.	

Tabela 3: Especificações analíticas do produto Tandkuchen Comprimidos.

3.4. Tabela Comparativa entre os 3 medicamentos: Passanchen Comprimidos, Biofruleb Solução Injetável e Tandkuchen Comprimidos

Realizou-se uma análise dos três medicamentos que sofreram o indeferimento sanitário, não podendo ser mais comercializados, e buscaram-se encontrar semelhanças entre estes processos de fabricação e problemas que a empresa enfrentou com a comercialização destes medicamentos.

As análises encontram-se no Apêndice IV – Tabela Comparativa entre os 3 medicamentos: Passanchen Comprimidos, Biofruleb Solução Injetável e Tandkuchen Comprimidos.

As informações presentes nesta tabela indicam que os pontos críticos para o produto Passanchen Comprimidos são em questão a ser um medicamento fitoterápico, não possuindo um placebo para comparação a análise, neste caso o placebo seria um extrato sem marcador e também não há monografia específica para o doseamento destes ativos, desta forma o método obrigatoriamente precisou ser desenvolvido internamente e não há eficácia comprovada. Portanto, neste caso, houve indeferimento da ANVISA para o produto, preservando a saúde da população até que haja mais estudos para este tipo de medicamento. Foi possível observar também a questão na identificação dos materiais de embalagem com a queda na confiabilidade do medicamento no mercado, diminuindo a aceitabilidade pelos pacientes, pois um medicamento sem identificação pode ser passar por um medicamento falsificado. Portanto, para que este produto seja reinserido no mercado é necessário que o departamento de Pesquisa e Desenvolvimento reformule-o, submeta-o aos testes de pesquisa clínica e entre com nova petição de registro no órgão regulador - ANVISA.

Para o medicamento Biofruleb Solução Injetável, foi possível verificar que não há um medicamento de referência com a mesma formulação, poderíamos entender como este medicamento sendo o de referência, porém para o lançamento do mesmo não foram realizados testes de bioequivalência e biodisponibilidade, exigidos para medicamento de referência, portanto, o registro sanitário foi indeferido pela ANVISA e o medicamento não pode ser mais comercializado. Há forte inclinação também referente a contaminação microbiológica, pois o sistema de água da Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda. não encontra-se validado, e com isso não garante que toda a água produzida na empresa esteja nas especificações analíticas de uma água para injetável. Com isso, o medicamento pode estar contaminado e o paciente que receberá a administração do mesmo poderá ser lesionado. Vale-se dizer também a questão da identificação dos materiais de embalagem, da mesma maneira que o Passanchen Comprimidos, com queda na confiabilidade do produto no mercado. Neste caso, para adequação do medicamento inicialmente deverá adequar a água de produção e na sequência o departamento de Pesquisa e Desenvolvimento deverá realizar novos testes na formulação, o medicamento deverá ser submetido aos testes de Pesquisa Clínica e após resultados satisfatórios, o departamento de Assuntos Regulatórios deverá peticionar a solicitação de registro na ANVISA, após deferimento poderá ser reinserido no mercado farmacêutico.

Para o produto Tandkuchen Comprimidos o ponto crucial foi a caducidade do registro, isto significa que a empresa não se atentou ao prazo de renovação do registro e deixou de enviar os documentos apropriados à ANVISA, com isso o registro não foi renovado e o produto necessitou ser retirado do mercado. Com relação ao processo, as questões de identificação dos materiais de embalagem e problema na etapa de emblistamento com a entrada de ar e degradação do comprimido também são relevantes. Portanto, neste caso também, para que o produto retorne ao mercado, é necessário que o departamento de Pesquisa e Desenvolvimento trabalhe sobre todas as questões críticas do processo, trabalhem na confiabilidade dos resultados, e envie toda a documentação ao departamento regulatório para que este solicite um novo número de registro ao medicamento. Particularmente neste caso, como o desvio inicial foi em relação a não enviar os documentos no prazo determinado, houve a necessidade de substituir os colaboradores que estavam na linha de frente desta coordenação.

3.5. Análise SWOT: Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda.

Com a finalidade de analisar os pontos fortes e fracos da empresa, e as possíveis oportunidades e ameaças que se apresentam, foi elaborada a Análise SWOT. Esta análise encontra-se no Apêndice V – Análise SWOT: Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda.

Analisando os resultados aplicados com a ferramenta SWOT foi possível identificar os pontos fortes, fracos, as oportunidades e as ameaças que estão atualmente ligadas na corporação.

Com relação ao ambiente externo à organização (oportunidades e ameaças), foi possível evidenciar que as oportunidades que se apresentam à empresa são de poder realizar a aquisição de medicamentos já consagrados no mercado, alterando apenas a logomarca da empresa e mantendo o nome do produto com mercado já estabelecido, aproveitar o bom momento da economia para ampliação da empresa mediante aquisição e fusão com novas empresas do mesmo segmento, utilizar os recursos do setor de pesquisa e desenvolvimento para o desenvolvimento de novos medicamentos e também a capacidade de criar políticas para reter talentos. Quanto às ameaças, a quantidade de indústrias concorrentes é grande, o que pode interferir diretamente no crescimento da Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda., com a instabilidade dos negócios há dificuldade em atrair e reter talentos comprometidos e motivados para desempenhar um ótimo trabalho, e devido ao setor de planejamento ser defasado de profissionais capacitados, não há planejamento estratégico a médio e longo prazo, o que é uma ameaça para que a empresa se mantenha no mercado com ápice de desenvolvimento.

No ambiente interno da organização (pontos fortes e pontos fracos), evidencia-se que o quadro funcional é altamente capacitado, o preço dos medicamentos são competitivos e a marca já está consagrada no mercado. Todos os níveis hierárquicos são comprometidos, mesmo alguns apresentando-se defasados em sua capacidade profissional, e todos os colaboradores são intimamente ligados durante todas as etapas do processo, o que possibilita um monitoramento e cobrança ao

realizar-se o certo da primeira vez, muito forte. Sobre as fraquezas da empresa, pode-se verificar que há mão de obra a ser desenvolvida, como existe em todo o lugar, porém a existência de treinamentos periódicos pode sanar este item. Devido a empresa estar localizada numa área de manancial, não é possível que ela cresça em construção de novas áreas, portanto, o fator de falta de espaço físico impede o investimento em infraestrutura, e devido ao fato que os processos de fabricação são antigos e não atenderem integralmente os requisitos da ANVISA, impactam na qualidade da fabricação e aprovação do medicamento, impactando no abastecimento do mercado farmacêutico e retorno financeiro à empresa.

Após a análise foi possível concluir que a missão e a visão de uma empresa refletem no que ela busca e como visualiza a sua posição no mercado em que atua no futuro.

A Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda. possui estratégia para os seus negócios, principalmente no mercado de similares e genéricos. Os produtos são comercializados a preço acessíveis, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos consumidores. Busca ser para os pacientes, sinônimo de bem-estar; para os clientes e a classe médica, a melhor opção em medicamentos; e para os colaboradores, um orgulho em trabalhar na empresa.

4. COMENTÁRIOS FINAIS

Um medicamento deve estar de acordo com as legislações adotadas pelo órgão sanitário regente, no caso do Brasil a ANVISA, e cumprir todos os requisitos para que assegure a eficácia e ausência de riscos à pessoa que receberá esta administração e assistência.

A Lebkuchen Indústria Farmacêutica sofreu grande impacto em três produtos de seu portfólio por problemas como falta de inspeção no processo de fabricação, infringir a legislação e o não cumprimento de prazos para renovação do registro sanitário.

Foi possível observar que os processos estão estabelecidos, as especificações estão claras e corretas conforme compêndio oficial, porém o controle em processo de produção não existe, ou existe fracamente, o que impacta na qualidade do produto final e conseqüentemente na segurança do medicamento que será administrado ao paciente.

Ao analisar a empresa, através da análise SWOT, observou-se que o quadro funcional é capacitado, talvez requeira um treinamento adicional; porém a marca é consagrada, o preço é competitivo e a visão estratégica frente as oportunidades presentes é desenvolver novos fármacos através do recurso da existência do setor de Pesquisa e Desenvolvimento e também criar políticas para reter talentos, pois com essa imagem que se deixa explicitar no mercado, o interesse dos funcionários em permanecer na empresa diminui.

Para que estes medicamentos sejam reinseridos no mercado é necessário que o departamento de Pesquisa e Desenvolvimento trabalhe arduamente em suas formulações de forma que, para o produto Passanchen Comprimidos possa torná-lo um medicamento com processo de fabricação validado, mesmo sem especificações de referência em compêndio oficial, porém que através dos estudos de pesquisa clínica possa garantir a eficácia e segurança em sua administração nos pacientes. Ao medicamento Biofruleb Solução Injetável, também é preciso que o departamento de Pesquisa e Desenvolvimento realize testes de bioequivalência e biodisponibilidade,

uma vez que para esta formulação não há medicamento de referência no mercado, porém, a Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda. não possui um sistema de tratamento de água que permita a fabricação de água para injetáveis nos requisitos estabelecidos pela ANVISA, então inicialmente deve-se validá-lo e em seguida trabalhar com a formulação do medicamento. Por fim, para o produto Tandkuchen comprimidos, infelizmente o que ocorreu foi falha operacional de não entrar com processo de renovação do registro do medicamento a tempo hábil atribuído pelo órgão regulamentador, porém os envolvidos diretos neste processo já foram substituídos e, como foi notado que neste processo há desvio no caso de embalagem primária e codificação dos materiais de embalagem, é possível também que o departamento de Pesquisa e Desenvolvimento trabalhe no desenvolvimento de um novo material ou máquina que sele os materiais e não permita a entrada de componentes que possam degradar os componentes do medicamento, e realize treinamento aos operadores a fim de não liberar medicamentos sem identificação.

Pode-se concluir que um Sistema de Qualidade implantado faz com que todas as etapas de um processo existente na fábrica sejam monitoradas e devidamente gerenciadas; o que garante um produto final de acordo com as especificações requeridas, e com a segurança e eficácia garantidas.

Desta forma, sugere-se que seja implantado um Sistema de Gerenciamento da Qualidade (SGQ), nos modelos ISO 9001:2008 e RDC nº 17, buscando a melhoria contínua dos processos, minimizando os custos e maximizando a eficiência da organização para gerar resultados financeiros e de confiabilidade dos produtos presentes no mercado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT NBR ISO 9001:2008. **Sistema de Gestão da Qualidade**, 2008.

ABNT NBR ISO 14644-1. **Salas limpas e ambientes controlados associados**.
Parte 1: Classificação da limpeza do ar, 2005.

ABNT NBR ISO 14919. **Requisitos específicos para a aplicação da NBR ISO9001:2000 em conjunto com farmacêutica (BPF)**, 2002.

ANSOFF, H. I. & McDONNELL, E. J. **Implementing Strategic Management**.
Prentice-Hall, 1984.

BALABAN, A.T. **Labeled compounds and radiopharmaceuticals applied in nuclear medicine**. John Wiley and Sons Ltd.; 1986.

BICHO, L., BAPTISTA, S. **Modelo de Porter e Análise SWOT: Estratégias de Negócio**. Coimbra, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:
<<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/index.htm>> Acesso em: 09 de Julho de 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira 5ª edição**. Brasília, 2010. Volume 1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 15**, de 17 de Novembro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório de Atividades**, 2011.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária. **Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº. 71**, de 22 de Dezembro de 2009.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária. **Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº. 17, de 16 de Abril de 2010.**

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária. **Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº. 134, de 13 de Julho de 2001.**

BRASIL. **Ministério da Saúde, Decreto-Lei n.o 176.** Agosto, 2006.

BRASIL. **Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagem de medicamentos.** 1ª edição, Brasília, 2011.

CARBONE, T. A.; TIPPETT, D. D. **Project risk management using the Project risk FMEA.** Engineering Management Journal, v.16, n.4, p. 28-35, 2004.

CHIAVENATO, I. **Planejamento Estratégico – Fundamentos e Aplicações.** Rio de Janeiro, 2003.

CLAVEL, J. **A Arte da Guerra – Sun Tzu.** Rio de Janeiro: Record, 2000.

DRUCKER, P. **Introdução a Administração.** São Paulo, 1984.

HORTA, M. P. **Aspectos Formais sobre Registro de Medicamentos e os Limites da Atuação Judicial.** Brasília: Curso de extensão em Direito Sanitário da Faculdade de Direito da UnB, 2002.

MACEDO, M. M. **A Integração das Boas Práticas de Fabricação (BPF's) com a ISO 9001/00 na Indústria Farmacêutica.** Revista Fármacos & Medicamentos, v. 4, n. 24, p. 38-44, 2003.

MADDOXX, M. E. **Error apparent.** Industrial Engineer, v.37, n.5, p. 40-44, 2005.

MARTINS, R.F.; TURRIONI, J.B. **Análise Swot e Balanced Scorecard: Uma abordagem sistemática e holística para formulação da estratégia.** Curitiba, 2002, XXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção;

Núcleo de apoio a pesquisa clínica. Disponível em: <<http://www.napesq.hcnet.usp.br/fases.php>> Acesso em: 22 de Julho de 2013.

Portal Brasil. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/sobre/saude/orgaos-vinculados>> Acesso em: 22 de Julho de 2013.

PUENTE, J.; PINO, R.; PRIORE, P.; FUENTE, D. **A decision support system for applying failure mode and effects analysis.** The International Journal of Quality & Reliability Management, v.19, p. 137-150, 2002.

RAKIAS, F.; ZOLLE, I. **Handbook of quality control methods of 99mTc-radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine;** COST B3: WG-1; 1996.

SAHA, G. B. **Fundamentals of nuclear pharmacy.** Springer, 1998. p. 34-170.

SIMÕES, S. F. **Aplicação FMEA e FMECA na Tecnologia Submarina.** In: CENPES/TS PETROBRAS. São Paulo, 2004.

TRAMMELL, S. R.; LORENZO, D. K.; DAVIS, B. J. **Integrated hazard analysis: Using the strengths of multiple methods to maximize the effectiveness.** Professional Safety, v.49, n.5, p. 29-37, 2004.

VILMORE, JOSÉ. **A importância do uso correto de medicamentos.** Disponível em: <<http://180graus.com/farmacia/a-importancia-do-uso-correto-de-medicamentos-342978.html>> Acesso em 08 de Julho de 2010.

APÊNDICE A - FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) do Processo de Passanchen Comprimitos

Item	Etapa do Processo	Modo de Falha (o que poderia dar errado)	Efeito da Falha (quais as consequências da falha)	Causa da Falha (por que a falha acontece)	Probabilidade de Ocorrência	Deteção	Gravidade	RPN (Risk Priority Number) O x D x G	Ações para reduzir a recorrência da falha
1.	Pesagem	Matéria prima fora do prazo de validade	Manipular produto com matéria prima vencida. Impacto na saúde do cliente. Produto ineficaz.	Falha do operador.	8	5	3	120	Treinar operador. Controlar fabricação e vencimento de matérias-primas.
2.	Pesagem	Erro na massa pesada das matérias primas	Impacto na manipulação do comprimido.	Problemas na balança. Falha do Operador.	6	5	2	60	Calibrar Balanças e aferição diária das balanças. Treinar colaborador. Conferir etiquetas de pesagem por outro colaborador treinado. Análise de teor do princípio ativo para liberação do lote por amostragem.
			Alteração na Fórmula Padrão (Infringir a legislação). Impacto na saúde do cliente: superdosagem ou tratamento ineficaz.						
3.	Pesagem	Erro na identificação das matérias primas	Impacto na manipulação do comprimido.	Falha do operador. Excesso de lotes na área.	7	5	3	105	Treinar colaborador. Conferir etiquetas de pesagem por outro colaborador treinado. Organizar o local de pesagem.
4.	Manipulação	Não dissolução do polímero.	Impacto no processo de revestimento	Falha do equipamento. Tempo de agitação não suficiente.	4	5	5	100	Treinar operador. Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.
		Não homogeneização da matéria-prima.							
		Não fusão das matérias-primas							
5.	Compressão	Comprimir a mistura seguindo as especificações da ficha de produção	Impacto na compressão. Comprimidos fora do especificado.	Falha do Operador. Matriz e punção erradas.	5	4	4	80	Treinar operador. Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.
6.	Revestimento	Não revestimento dos comprimidos.	Impacto na estabilidade do produto	Falha do Operador. Falha do equipamento.	5	5	5	125	Treinar operador. Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.

Continuação: APÊNDICE A - FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) do Processo de Passanthen Comprimidados

Item	Etapa do Processo	Modo de Falha (o que poderia dar errado)	Efeito da Falha (quais as consequências da falha)	Causa da Falha (por que a falha aconteceria)	Probabilidade de Ocorrência	Deteção	Gravidade	RPN (Risk Priority Number) O x D x G	Ações para reduzir a recorrência da falha
7.	Blistagem	Fechamento inadequado. Blisteres não selados adequadamente	Entrada de ar e umidade. Perda de comprimido.	Falha na blistadeira	8	5	5	200	Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.
		Falha na codificação dos blisters	Pode ser administrado ao paciente produto após prazo de validade. Confiabilidade do paciente. Infringir a legislação.	Problema na alimentação dos dados na codificadora. Falha no equipamento.	6	5	5	150	Qualificar equipamento. Realizar controle em Processo. Manutenção preventiva. Duplo Check.
8.	Embalagem Secundária	Falha na codificação dos cartuchos	Pode ser administrado ao paciente produto após prazo de validade. Confiabilidade do paciente. Infringir a legislação.	Problema na alimentação dos dados na codificadora. Falha na codificadora.	8	5	5	200	Conferência dos dados alimentados. Controle em processo.
		Falha na quantidade de bula colocada dentro do cartucho	Impacto na confiabilidade do produto.	Falha do operador.	7	5	5	175	Controle em processo através da dupla check. Treinar operador.
(O) Probabilidade de Ocorrência: 1 - 10								RPN Total:	1605
(D) Probabilidade de Deteção: 1 - 10									
(G) Gravidade: 1 - 10									

APÊNDICE B - FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) do Processo de Bioruleb Solução Injetável

Item	Etapa do Processo	Modo de Falha (o que poderia dar errado)	Efeito da Falha (quais as consequências da falha)	Causa da Falha (por que a falha aconteceria)	Probabilidade de Ocorrência	Deteção	Gravidade	RPN (Risk Priority Number) O x D x G	Ações para reduzir a recorrência da falha
1.	Pesagem	Matéria prima fora do prazo de validade	Manipular produto com matéria prima vencida. Impacto na saúde do cliente. Produto ineficaz.	Falha do operador.	8	5	3	120	Treinar operador. Controlar de fabricação e vencimento de matérias-primas.
2.	Pesagem	Erro na massa pesada das matérias primas	Impacto na manipulação do injetável.	Problemas na balança. Falha do Operador.	7	5	2	70	Calibrar Balanças e aferição diária das balanças. Treinar colaborador. Conferir etiquetas de pesagem por outro colaborador treinado. Análise de teor do princípio ativo para liberação do lote por amostragem.
3.	Pesagem	Erro na identificação das matérias primas	Impacto na manipulação do injetável.	Falha do operador. Excesso de lotes na área.	7	6	3	126	Treinar colaborador. Conferir etiquetas de pesagem por outro colaborador treinado. Organizar o local de pesagem.
4.	Lavagem e Desproteção de Ampolas	Ampolas não lavadas e desproteção	Contaminação microbiológica	Falha do equipamento	2	7	9	126	Manutenção Preventiva e Qualificação de Equipamento
5.	Manipulação	Água para injeção (API) fora das especificações definidas nos procedimentos específicos.	Contaminação microbiológica do produto. Alteração físico-química do injetável. Reprovação do lote.	Sistema de tratamento de água ineficiente. Contaminação e proliferação microbiológica dentro do sistema de água	4	5	8	160	Validar sistema de tratamento de água. Análises de rotina para acompanhamento da qualidade da água. Análise microbiológica no produto terminado.
6.	Manipulação	Não dissolução da matéria-prima.	Impacto na manipulação do injetável	Problemas no sistema de agitação do tanque. Tempo de agitação não suficiente para dissolução do componente	5	5	4	100	Treinar operador. Qualificar equipamento.
7.	Manipulação	Alteração físico-química do produto.	Impacto na estabilidade do produto e reversível na saúde do cliente.	Falha do operador. Falha do instrumento (Phmetro).	8	5	3	120	Treinar operador. Calibrar instrumento. Controle em processo.

Continuação: APÊNDICE B - FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) do Processo de Biofruleb Solução Injetável

Item	Etapa do Processo	Modo de Falha (o que poderia dar errado)	Efeito da Falha (quais as consequências da falha)	Causa da Falha (por que a falha aconteceria)	Probabilidade de Ocorrência	Deteção	Gravidade	RPN (Risk Priority Number) O x D x G	Ações para reduzir a recorrência da falha
8.	Envase	Quantidade envasada fora da faixa especificada	Processo de filtração ineficaz, não garantindo esterilidade do produto.	Filtro contaminado.	8	5	4	160	Qualificar fornecedor. Filtro com certificado de qualidade. Teste de Integridade da membrana do filtro realizado antes do uso. Validação do Processo de Filtração Esterilizante.
9.	Envase	Fechamento inadequado	Altura da parte superior da ampola fora da especificação. Fechamento inadequado levando a contaminação impactando na saúde do cliente.	Falha do operador na regulagem da altura da chama. Falha na máquina de envase.	8	5	3	120	Equipamento qualificado. Controle em processo. Manutenção preventiva. Colaborador treinado. Revisão de Ampola
10.	Revisão de Ampolas	Revisão Inadequada	Ampolas com vazamentos e trincadas. Ampolas com corpos estranhos. Contaminação microbiológica do produto. Danos a saúde do paciente.	Falha do operador. Falha do equipamento	8	5	2	80	Operador treinado. Controle em processo. Manutenção Preventiva
11.	Codificação de Ampolas	Falha na codificação das ampolas	Podem ser administrado ao paciente produto após prazo de validade. Confiabilidade do paciente. Infringir a legislação.	Problema na alimentação dos dados na codificadora. Falha na codificadora.	8	5	3	120	Treinar operador. Conferência dos dados alimentados. Controle em processo.

Continuação: APÊNDICE B - FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) do Processo de Biofruleb Solução Injetável

Item	Etapa do Processo	Modo de Falha (o que poderia dar errado)	Efeito da Falha (quais as consequências da falha)	Causa da Falha (por que a falha aconteceria)	Probabilidade de Ocorrência	Deteção	Gravidade	RPN (Risk Priority Number) O x D x G	Ações para reduzir a recorrência da falha
12.	Codificação de Ampolas	Falha na codificação das ampolas	<p>Pode ser administrado ao paciente, produto após prazo de validade. Confiabilidade do paciente. Infringir a legislação.</p>	<p>Problema na alimentação dos dados na codificadora. Falha na codificadora.</p>	8	5	3	120	<p>Treinar operador. Conferência dos dados alimentados. Controle em processo.</p>
13.	Embalagem Secundária	Lacre falhando ou mal posicionado.	<p>Impacto na confiança do cliente. Possibilidade de alteração da qualidade do produto.</p>	<p>Falha do Operador durante o processo.</p>	6	5	3	90	<p>Controle em processo de embalagem secundária.</p>
								RPN Total:	1512
<p>(O) Probabilidade de Ocorrência: 1 - 10 (D) Probabilidade de Deteção: 1 - 10 (G) Gravidade: 1 - 10</p>									

APÊNDICE C - FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) do Processo de Tandkuchen Comprimitos

Item	Etapa do Processo	Modo de Falha (o que poderia dar errado)	Efeito da Falha (quais as consequências da falha)	Causa da Falha (por que a falha aconteceu)	Probabilidade de Ocorrência	Deteção	Gravidade	RPN (Risk Priority Number) O x D x G	Ações para reduzir a recorrência da falha
1.	Pesagem	Matéria prima fora do prazo de validade	Manipular produto com matéria prima vencida. Impacto na saúde do cliente. Produto ineficaz.	Falha do operador.	8	5	3	120	Treinar operador. Controlar fabricação e vencimento de matérias-primas.
2.	Pesagem	Erro na massa pesada das matérias primas	Impacto na manipulação do comprimido.	Problemas na balança. Falha do Operador.	6	5	2	60	Calibrar Balanças e aferição diária das balanças. Treinar colaborador. Conferir etiquetas de pesagem por outro colaborador treinado. Análise de teor do princípio ativo para liberação do lote por amostragem.
			Alteração na Fórmula Padrão (Infringir a legislação). Impacto na saúde do cliente; superdosagem ou tratamento ineficaz.						
3.	Pesagem	Erro na identificação das matérias primas	Impacto na manipulação do comprimido.	Falha do operador. Excesso de lotes na área.	7	5	3	105	Treinar colaborador. Conferir etiquetas de pesagem por outro colaborador treinado. Organizar o local de pesagem.
4.	Manipulação	Não homogeneização da matéria-prima.	Impacto na manipulação e homogeneidade da mistura	Problema na amassadeira. Tempo de agitação não suficiente para homogeneidade dos componentes.	4	5	5	100	Treinar operador. Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.
5.	Manipulação	Barricas sem identificação e lacre	Identificação inadequada. Rastreabilidade do produto prejudicada.	Não possibilidade de identificação de qual produto se trata. Produto pode ser destinado para outro tipo de tratamento ao qual ele é realmente utilizado. Impacto na saúde do cliente. Infrção da legislação	9	7	4	252	Treinar operador. Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.

Continuação: APÊNDICE C - FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) do Processo de Tandkuchen Comprimitos

Item	Etapa do Processo	Modo de Falha (o que poderia dar errado)	Efeito da Falha (quais as consequências da falha)	Causa da Falha (por que a falha a acontecerá)	Probabilidade de Ocorrência	Deteção	Gravidade	RPN (Risk Priority Number) O x D x G	Ações para reduzir a recorrência da falha
6.	Compressão	Comprimir a mistura seguindo as especificações da ficha de produção	Impacto na compressão. Comprimitos fora do especificado.	Falha do Operador. Matriz e punção erradas.	5	4	4	80	Treinar operador. Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.
7.	Blisteragem	Fechamento inadequado. Blisteres não selados adequadamente	Entrada de ar e umidade. Perda de comprimido.	Falha na blistereira	8	5	5	200	Qualificar equipamento. Manutenção preventiva. Duplo Check.
		Falha na codificação dos blisters	Pode ser administrado ao paciente produto após prazo de validade. Confiabilidade do paciente. Infringir a legislação.	Problema na alimentação dos dados na codificadora. Falha no equipamento.	7	5	5	175	Qualificar equipamento. Realizar controle em Processo. Manutenção preventiva. Duplo Check.
8.	Embalagem Secundária	Falha na codificação dos cartuchos	Pode ser administrado ao paciente produto após prazo de validade. Confiabilidade do paciente. Infringir a legislação.	Problema na alimentação dos dados na codificadora. Falha na codificadora.	8	5	5	200	Conferência dos dados alimentados. Controle em processo.
		Falha na quantidade de bula colocada dentro do cartucho	Impacto na confiabilidade do produto.	Falha do operador.	5	5	5	125	Controle em processo através da dupla check. Treinar operador.
								RPN Total:	1507

(O) Probabilidade de Ocorrência: 1 - 10

(D) Probabilidade de Deteção: 1 - 10

(G) Gravidade: 1 - 10

APÊNDICE D - Tabela Comparativa entre os 3 medicamentos: Passanchen Comprimidos, Biofruleb Solução Injetável e Tandkuchen Comprimidos

Passanchen Comprimidos	Biofruleb Solução Injetável	Tandkuchen Comprimidos
<p>Produto fitoterápico, não existe placebo para análise (extrato sem marcador) e também não há monografia específica para doseamento dos ativos (método desenvolvido internamente). Desta forma, não há eficácia comprovada.</p>	<p>Produto indeferido pela ANVISA, devido não haver medicamento de Referência que comprove a Bioequivalência e Biodisponibilidade dos ativos.</p>	<p>Caducidade do registro. A revalidação do registro sanitário deve ser solicitada no primeiro semestre do último ano do quinquênio da validade. Esta data não foi atendida e o registro não pode ser renovado.</p>
<p>Infringir legislação por erro na identificação do produto nos materiais de embalagem, e informações como número de lote, data de fabricação e data validade</p>	<p>Infringir legislação por erro na identificação do produto nos materiais de embalagem, e informações como número de lote, data de fabricação e data validade</p>	<p>Para a adequação do produto no mercado, é necessário que o departamento de P&D reformule o medicamento e entre com petição de registro sanitário na ANVISA.</p>
<p>Queda na Confiabilidade do produto no mercado devido problemas em Processo</p>	<p>Contaminação microbiológica de lotes. Reprovação de produto e perda monetária.</p>	<p>Utilização de matéria prima vencida na manipulação devido falta de operador que realize a conferência prévia.</p>

<p>Para a adequação do produto no mercado, é necessário que o departamento de P&D reformule o medicamento e entre com petição de registro sanitário na ANVISA.</p>	<p>Para a adequação do produto no mercado, é necessário que o departamento de P&D reformule o medicamento e entre com petição de registro sanitário na ANVISA.</p>	<p>Identificação inadequada e perda da rastreabilidade do produto.</p>
<p>Utilização de bula não normatizada, infringindo legislação.</p>	<p>A Validação de Metodologia analítica foi utilizada com Padrão Secundário.</p>	<p>Selagem inadequada dos blisters, o que causa delaminação e exposição dos comprimidos ao meio ambiente, o que compromete a estabilidade do comprimido.</p>
<p>Queixas Técnicas por desvio no processo de revestimento do comprimido. Devido não homogeneização.</p>	<p>Impacto na estabilidade do produto por falta de qualificação de equipamento que informa resultados analíticos.</p>	<p>Queda na Confiabilidade do produto no mercado.</p>

APÊNDICE E - Análise SWOT: Lebkuchen Indústria Farmacêutica Ltda.

<p>Forças</p> <ul style="list-style-type: none">- Capacitação do quadro Funcional- Marca consagrada no mercado aliado ao preço competitivo- Alto grau de comprometimento em todos os níveis hierárquicos- Integração de todos os setores envolvidos no processo produtivo	<p>Fraquezas</p> <ul style="list-style-type: none">- Mão de obra a ser desenvolvida- Falta de espaços físicos impedindo investimentos em Infra-Estrutura, zona de manancial- Adequação dos processos produtivos, atendendo as exigências legais (relacionados à infra-estrutura)
<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none">- Aquisição de medicamentos já consagrados visando aumentar a participação do mercado- Aproveitar o bom momento da economia para ampliação da empresa mediante aquisição e fusão com novas do mesmo segmento- Desenvolver novos medicamentos utilizando o nosso recurso de P&D e da nossa matriz- Criar políticas para reter talentos	<p>Ameaças</p> <ul style="list-style-type: none">- Concorrência das indústrias que comercializam dentro do mesmo segmento de mercado- Dificuldade em atrair e reter talentos dentro do nosso quadro de colaboradores- Ausência de planejamento estratégico para médio e longo prazo