

Marcia Ap. Almeida de Oliveira

**Validação de Processos da Indústria Farmacêutica na fabricação de forma
farmacêutica comprimido revestido**

São Paulo

2012

Marcia Ap. Almeida de Oliveira

**Validação de Processos da Indústria Farmacêutica na fabricação de
forma farmacêutica comprimido revestido**

Monografia apresentada ao Programa de
Educação Continuada em Engenharia da
Escola Politécnica da Universidade de São
Paulo para conclusão do MBA de Gestão e
Engenharia da Qualidade

São Paulo

2012

Marcia Ap. Almeida de Oliveira

**Validação de Processos da Indústria Farmacêutica na fabricação de
forma farmacêutica comprimido revestido**

Monografia apresentada ao Programa de
Educação Continuada em Engenharia da
Escola Politécnica da Universidade de São
Paulo para conclusão do MBA de Gestão e
Engenharia da Qualidade

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada
Netto

São Paulo

2012

DEDALUS - Acervo - EPMN



31600014200

FICHA CATALOGRÁFICA

9315C35

Oliveira, Marcia Aparecida de Almeida de
Validação de processos na indústria farmacêutica na fabricação de forma farmacêutica comprimido revestido / M.A.A. de Oliveira. -- São Paulo, 2012.

p.

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. Indústria farmacêutica
3. Comprimidos (Fabricação) I. Universidade de São Paulo.
Escola Politécnica. Programa de Educação Continuada em Engenharia II. t.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu marido, Marco Aurélio de Oliveira, pelo companheirismo e compreensão durante o decorrer do curso e aos meus pais que sempre me incentivaram e apoiaram meus estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de crescimento na vida profissional e por mais uma conquista.

Aos meus familiares e amigos que sempre me apoiaram e incentivaram meu crescimento profissional.

Ao Prof. Dr. Adherbal Caminada Netto, a quem agradeço a orientação e incentivo no meu trabalho, sempre disponível quanto precisei.

Aos professores e colegas do MBA Gestão e Engenharia da Qualidade, por toda ajuda e companheirismo ao longo do curso.

A todos que contribuíram com o meu crescimento e estiveram comigo nesse desafio, meu eterno agradecimento.

RESUMO

O objetivo desse trabalho é apresentar as diretrizes para execução da Validação de Processos em uma Indústria Farmacêutica visando a qualidade dos medicamentos fabricados, indo além das exigências regulatórias nacional e internacional. Será demonstrado como deve ser realizada a validação de um processo na forma farmacêutica comprimido revestido na indústria farmacêutica, iniciando-se pela abordagem de validação e as premissas necessárias para a validação de processo, descrevendo-se em seguida como elaborar a documentação necessária e, por fim, apresentando-se uma validação de processos de um produto através do relatório.

Palavras-chave: Validação de Processos. Protocolo. Relatório. Anvisa.

ABSTRACT

This study aims to reveal the directions to execution the Process Validation in a Pharmaceutical Company focusing on the quality of medicine produced, beyond the international and national regulatory requirements. It will show how should be performed the Process Validation of coated tablets in a Pharmaceutical Company beginning through the Validation approach and the necessary assumptions to Process Validation, describing in a next step how to elaborate the documentation required, and finally, presenting a Process Validation of the product through a report.

Palavras-chave: Process Validation. Protocol. Report. Anvisa.

LISTA DE FIGURAS

	Pág.	
Figura 1	Fluxograma do processo.....	36
Figura 2	Resultados de uniformidade de mistura.....	51
Figura 3	Resultados de AV (Valor de Aceitação).....	52
Figura 4	Resultados de teor nos comprimidos revestidos.....	53
Figura 5	Resultados de dissolução dos núcleos.....	54
Figura 6	Resultados de dissolução dos comprimidos revestidos.....	56
Figura 7	Resultados de médias de dureza.....	58
Figura 8	Resultados de peso médio dos núcleos.....	59
Figura 9	Histograma dos resultados de peso médio dos núcleos.....	59
Figura 10	Gráfico dos resultados individuais dos núcleos.....	60
Figura 11	Gráfico de normalidade de peso individual dos núcleos.....	61
Figura 12	Gráfico de capacidade de peso individual dos núcleos.....	62
Figura 13	Gráfico de capacidade de peso individual dos comprimidos revestidos	63
Figura 14	Histograma de peso médio dos comprimidos revestidos.....	64
Figura 15	Gráfico de peso individual dos comprimidos revestidos.....	64
Figura 16	Gráfico de normalidade de peso individual dos comprimidos revestidos.....	65
Figura 17	Gráfico de capacidade de peso individual dos comprimidos revestidos.....	66

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Lista de documentos utilizados.....	33
Tabela 2	Lista de equipamentos utilizados.....	34
Tabela 3	Lista de matérias-primas utilizadas.....	35
Tabela 4	Identificação das etapas críticas do processo.....	37
Tabela 5	Descrição de responsabilidades.....	40
Tabela 6	Tabela de retirada das amostras.....	41
Tabela 7	Tabela de parâmetros de processo.....	44
Tabela 8	Tabela de lotes acompanhados.....	49
Tabela 9	Resultados de uniformidade de mistura.....	50
Tabela 10	Resultados de AV.....	52
Tabela 11	Resultados de dissolução dos núcleos.....	53
Tabela 12	Resultados de dissolução dos comprimidos revestidos.....	55
Tabela 13	Resultados de produtos de degradação.....	57
Tabela 14	Resultados de médias de espessura de núcleos.....	67
Tabela 15	Resultados de médias de espessura dos comprimidos revestidos.....	67
Tabela 16	Resultados de médias de diâmetro dos núcleos.....	68
Tabela 17	Resultados de médias de diâmetro dos comprimidos revestidos.....	68
Tabela 18	Resultados de friabilidade dos núcleos.....	69
Tabela 19	Resultados de desintegração dos núcleos.....	69

Tabela 20	Resultados de desintegração dos comprimidos revestidos...	70
Tabela 21	Resultados microbiológicos	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CP	Comprimido
GMP	Good Manufacturing Practices
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPM	Rotação por minuto
FDA	Food and Drug Administration
PMV	Plano Mestre de Validação
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação de Operação
QD	Qualificação de Desempenho
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RSD	Desvio Padrão Relativo
UFC	Unidade formadora de colônia
USP	United States Pharmacopoeia

SUMÁRIO

	Pág.
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVO.....	14
1.2 ESCOPO.....	14
2 VALIDAÇÃO DE PROCESSO.....	15
2.1 PRÉ-REQUISITOS PARA VALIDAÇÃO DE PROCESSOS...	19
2.1.1 Plano mestre de validação.....	19
2.1.2 Qualificação de fornecedores.....	20
2.1.3 Validação de métodos analíticos.....	20
2.1.4 Qualificação de equipamentos, utilidades e instalações.....	22
2.1.5 Prescrição de fabricação.....	23
2.1.6 Protocolo de Validação.....	23
2.1.7 Relatório de Validação.....	24
3 DESENVOLVIMENTO DO PROJETO.....	25
3.1 Caracterização da empresa.....	25
3.2 Documentos internos.....	25
4 CONCLUSÕES.....	27
REFERÊNCIAS.....	29
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS.....	31
APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM.....	41
APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS.....	48

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o dicionário Aurélio (Ferreira, 2004), o termo validar significa tornar válido, legitimar, confirmar.

Baseado na definição acima, as indústrias farmacêuticas se adaptaram para tornar seus produtos cada vez mais seguros, buscando formas de preservar seu nome no mercado.

Antigamente, a qualidade dos medicamentos não era garantida, isto é, os equipamentos e processos não tinham um controle, a higiene do local e dos colaboradores não era adequada, os componentes das formulações eram substituídos sem um estudo prévio. Muitas pessoas foram prejudicadas e até foram a óbitos devido à ingestão de medicamentos contaminados.

Dessa maneira, houve a necessidade de se controlar melhor e mais de perto a maneira como os medicamentos são produzidos.

Devido a essas necessidades, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a desenvolver, em meados da década de 60, o primeiro documento sobre Boas Práticas de Fabricação (BPF). Segundo Moretto (2001), as GMP (Good Manufacturing Practices ou Boas Práticas de Fabricação - BPF) surgiram em 1963, como uma recomendação do Food and Drugs Administration (FDA), órgão responsável pelo controle sanitário nos Estados Unidos da América.

Em meados da década de 1970, os agentes Ted Byers e Bud Loftus do FDA, propuseram o conceito de validação, a fim de melhorar a qualidade dos produtos farmacêuticos.

Inicialmente, o conceito de validação foi desenvolvido para equipamentos e processos utilizados nas práticas de engenharia; no entanto, após o surgimento de vários problemas potenciais na fabricação dos medicamentos, o uso de validação se espalhou para outras áreas da indústria.

No Brasil, o conceito de Validação é tratado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 16 de Abril de 2010, que determina os critérios atuais de avaliação, com base no risco potencial de qualidade e segurança, inerentes aos processos produtivos de medicamentos. Segundo essa Resolução, a inobservância ou desobediência à norma de BPF configura infração de natureza sanitária, sujeitando o infrator às penalidades previstas na lei.

1.1 OBJETIVO

Nesse contexto, o presente trabalho tem a intenção de demonstrar como deve ser realizada uma validação de processo para a forma farmacêutica comprimido revestido (Produto A) em uma indústria farmacêutica, utilizando os conceitos de validação e respeitando os pré-requisitos para sua realização.

1.2 ESCOPO

O estudo foi baseado em uma indústria farmacêutica, especializada em forma farmacêutica sólida, localizada em São Paulo.

Com base nas premissas necessárias para sua realização, inicialmente foram elaborados os documentos protocolo e plano de amostragem para definir o escopo e a metodologia utilizada para a validação de processos.

Os parâmetros de processos, as especificações e a quantidade de amostras foram baseados em documentos internos, como Prescrição de fabricação, Métodos Analíticos e Procedimentos Operacionais Padrão.

Após a aprovação desses documentos, foram acompanhados três lotes consecutivos do Produto A e realizadas as amostragens necessárias.

Posteriormente foi elaborado o Relatório de Validação contemplando os resultados obtidos e suas conclusões.

Visando melhorar a apresentação dos dados obtidos, foram elaborados apêndices explicativos. Assim, o Protocolo de Validação de Processos encontra-se no Apêndice A, o Plano de Amostragem no Apêndice B e o Relatório de Validação de Processos no Apêndice C.

2 VALIDAÇÃO DE PROCESSO

A decisão sobre a validação vai além de pensar apenas em cumprir uma exigência regulatória. Ela deve ser estudada e avaliada sobre qual seu impacto no sistema como um todo.

A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo um elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo em particular (Resolução RDC nº 17, 2010).

Todos os farmacêuticos, que atuam nas áreas de desenvolvimento, garantia de qualidade, produção ou assuntos regulatórios, concordam que a qualidade não é testada em um produto, mas sim é construída em um produto. Este é um conceito importante, pois serve para apoiar a definição subjacente de validação, a qual é uma abordagem sistemática para identificar, medir, avaliar, documentar, e reavaliar uma série de etapas críticas do processo de fabricação que exigem controle para garantir um produto final reproduzível (DEKKER, 1993).

De acordo com o órgão governamental dos Estados Unidos da América responsável pelo controle de alimentos, medicamentos, cosméticos e produtos derivados do sangue humano, FDA (*Food and Drug Administration*), a validação de processos é definida como uma coleção e avaliação de dados, desde a fase do desenho do processo até a produção comercial, estabelecendo evidência científica de que um processo é capaz de fornecer consistentemente produtos de qualidade. A validação de processos envolve uma série de atividades que ocorrem ao longo do ciclo de vida do produto e processo.

Um processo que foi adequadamente projetado irá proporcionar um alto grau de certeza de que cada etapa e / ou mudanças, foram avaliados antes de sua implementação.

A Resolução RDC nº 17, define a validação de processos como uma evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade.

Visando garantir a qualidade dos produtos comercializados, as companhias deveriam declarar a qualidade como parte de sua lógica empresarial. A política da empresa deve pensar em fornecer produtos e serviços de qualidade que atenda às

necessidades e expectativas do cliente, tanto em relação ao preço pago quanto às ofertas da concorrência.

Por isso, a garantia da qualidade tem o dever de prestar, a todos os interessados, a evidência necessária para estabelecer confiança de sua função e se está sendo realizada adequadamente. A definição de validação do processo é que ela é a atividade total que mostra que um processo fará o que é proposto a fazer. A relação da garantia de qualidade e validação do processo vai muito além da responsabilidade de qualquer função da garantia da qualidade. No entanto, a validação do processo é uma ferramenta da garantia de qualidade, pois estabelece um padrão de qualidade para o processo específico (DEKKER, 1993).

Para validar um processo, existem duas abordagens básicas. Uma está baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva) e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva) (Resolução RDC nº 17, 2010).

A validação prospectiva é a validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes por sua vez, são avaliados com base em experiências para determinar se podem ocasionar situações críticas (Resolução RDC nº 17, 2010). Sempre que uma nova fórmula, processo e / ou instalação forem alterados, deve-se realizar a validação antes da produção farmacêutica de rotina começar. Na verdade, a validação de um processo por esta abordagem conduz frequentemente a transferência do processo de fabricação do desenvolvimento para a produção (DEKKER, 1993).

A validação retrospectiva envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permaneçam inalterados (Resolução RDC nº 17, 2010). A validação retrospectiva tornou-se sinônimo de atingir a validação por documentar todas as informações do histórico e dados de liberação dos produtos já existentes e usar esses dados para sustentar a posição de que o processo está sob controle (DEKKER, 1993).

A validação concorrente é a validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados à venda (Resolução RDC nº 17, 2010). Normalmente, esse é o tipo mais utilizado nas empresas.

(por exemplo, adição de sistemas de detecção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparelhos e avarias), alterações na área de produção e sistemas de suporte (por exemplo, rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água), aparecimento de tendências de qualidade negativas, aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (por exemplo, novas tecnologias) e alterações em sistemas de suporte (Resolução RDC nº 17, 2010).

Para a execução da validação prospectiva ou concorrente é necessário o acompanhamento de pelo menos três lotes consecutivos do produto em análise e todos eles devem apresentar resultados de acordo com os critérios de aceitação dos testes químicos, físicos e microbiológicos e especificações de parâmetros de processo (Manual da Qualidade, Política empresarial interna).

Em casos de validação retrospectiva, recomenda-se a avaliação do histórico de produção de pelo menos 30 lotes (Manual da Qualidade, Política empresarial interna).

Após alguns anos da finalização da validação de processos, o produto deve passar por novas revalidações a fim de verificar que o processo continua estável e reproduzível, garantindo a qualidade e performance do produto.

De acordo com a Resolução RDC nº 17, 2010, processos e procedimentos devem ser submetidos à revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados. A frequência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódico). Devem ser realizadas para verificar mudanças no processo que podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou pelo desgaste dos equipamentos.

Quando uma revalidação periódica for realizada, os seguintes documentos devem ser considerados: fórmula mestra e especificações, procedimentos operacionais, registros (por exemplo, registros de calibração, manutenção e limpeza) e métodos analíticos (Resolução RDC nº 17, 2010).

A revalidação após mudança deve ser realizada quando esta puder afetar o processo, procedimento, qualidade do produto e/ou as características do produto. A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança, as quais não devem afetar adversamente a qualidade do produto ou as características do processo.

As mudanças que requeiram revalidação devem ser definidas no plano de validação e podem incluir a alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou distribuição de tamanho de partículas, que afetem o processo ou produto), alteração do fabricante de matérias-primas, transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações que influenciem o processo), alterações do material de embalagem primária (por exemplo, substituição de plástico por vidro), alterações no processo de fabricação (por exemplo, tempos de mistura, temperaturas de secagem), alterações no equipamento

2.1 PRÉ-REQUISITOS PARA A VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

Para a realização da validação de processos em uma indústria farmacêutica, é necessário criar um programa de validação, sendo necessário o plano mestre de validação. Além disso, precisa-se de fornecedores de insumos qualificados, qualificação de instalações, qualificação de equipamentos, qualificação de sistemas, métodos analíticos validados, prescrição de fabricação e protocolo de validação.

Ao término das validações/ revalidações, é necessária a elaboração de relatórios a fim de demonstrar e avaliar os resultados obtidos.

2.1.1 Plano mestre de validação

O Plano Mestre de Validação (PMV) é um documento geral que estabelece as estratégias e diretrizes de validação adotadas pelo fabricante. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado (Resolução RDC nº 17, 2010).

Ele deve conter os elementos chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo: uma política de validação, estrutura organizacional das atividades de validação, sumário, relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados (situação atual e programação), modelos de documentos (por exemplo, modelo de protocolo e de relatório) ou referência a eles, planejamento e cronograma, controle de mudanças e referências a outros documentos existentes (Resolução RDC nº 17, 2010).

Ele é um documento que serve de base para estabelecer um cronograma e mostrar o status das qualificações de equipamentos, validações de processos, validações de limpeza, validações de métodos analíticos e validações de sistemas computadorizados. Deve ser aprovado por todas as áreas envolvidas e revisado pelo menos uma vez ao ano a fim de se atualizar os cronogramas nele estabelecidos e monitorar o andamento da validação (Manual da Qualidade, Política empresarial interna).

2.1.2 Qualificação de fornecedores

A variedade em matérias-primas é uma das maiores causas de perda de qualidade nos produtos ou na obtenção de desvios de especificação. Características tais como a morfologia da droga, o tamanho de partícula, área superficial, a cor, e outras características físico-químicas como quantidade de água, ponto de fusão, pureza, são importantes na avaliação da disponibilidade da droga e na reprodutibilidade de fabricação dos lotes (DEKKER, 1993).

A ANVISA exige que toda indústria de medicamentos tenha seus fabricantes e/ou fornecedores qualificados, visando garantir a qualidade dos produtos.

A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.

Antes dos fornecedores serem incluídos na lista de fornecedores qualificados, esses devem ser avaliados seguindo procedimento ou programa previamente definido. A avaliação deve incluir o atendimento aos requisitos legais, bem como considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos. Quando necessária a realização de auditorias, essas devem comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos padrões das BPF (Resolução RDC nº 17, 2010).

Após a qualificação de determinado fornecedor, a empresa deve garantir que essa certificação seja mantida e realizar um cronograma de monitoramento.

2.1.3 Validação de métodos analíticos

A validação de métodos analíticos é a grande dificuldade do processo de validação. Na ausência de um sistema de medição comprovado, não há maneira de julgar se o processo faz ou não o que deveria fazer. Há duas razões importantes para validar testes na indústria farmacêutica. O primeiro, e de longe o mais importante, é que a validação da análise é parte integrante do sistema de controle de qualidade. A segunda é que as legislações em vigor exigem (DEKKER, 1993).

Os métodos analíticos devem ser cientificamente sólidos (por exemplo, específico, sensível e preciso) e fornecer resultados confiáveis. Deve haver garantia de que o equipamento esteja adequado para experimentos em laboratório.

Os atributos normalmente recomendados nos programas de validação de metodologia analítica são: exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, repetibilidade, reproduzibilidade e robustez (Valentini/ Sommer Matioli, 2007).

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados por ele obtido comparado ao valor verdadeiro. Estes resultados são calculados pela diferença entre o valor da concentração considerado verdadeiro e o valor experimental, obedecendo a intervalos de segurança (United States Pharmacopeia XXIV, 2000).

A precisão é o grau de concordância entre os resultados de cada teste quando aplicado repetidamente a várias amostragens de uma mesma amostra (Valentini/ Sommer Matioli, 2007).

A especificidade ou seletividade é definida como sendo a capacidade de medir exata e especificamente o fármaco na presença de outros constituintes da amostra (United States Pharmacopeia XXIV, 2000).

O limite de detecção é a menor concentração que pode ser detectada em uma amostra pelo procedimento analítico (DEKKER, 1993).

O limite de quantificação é a menor concentração que pode ser determinada em uma amostra com precisão e exatidão pelo procedimento analítico (DEKKER, 1993).

A linearidade é a habilidade que o método tem de produzir resultados que são diretamente, ou através de transformações matemáticas, proporcionais à concentração da substância em análise na amostra, dentro de uma variação determinada (Valentini/ Sommer Matioli, 2007).

A repetibilidade do método é o grau de reproduzibilidade dos resultados obtidos das análises de mesmas amostras sob várias condições diferentes: laboratórios, analistas, equipamentos, dias (United States Pharmacopeia XXIV, 2000).

A reproduzibilidade é definida como a variação entre os laboratórios. Esta diferença é um fator importante na indústria farmacêutica, como é na maioria das indústrias (DEKKER, 1993).

A robustez de um procedimento analítico é a combinação da repetibilidade e da reproduzibilidade (DEKKER, 1993).

Todos os resultados dos testes realizados devem ser compilados em um relatório de validação de métodos analíticos e posteriormente implementado na empresa, nas análises de rotina (Manual da Qualidade, Política empresarial interna).

2.1.4 Qualificação de equipamentos, utilidades e instalações

A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de projeto das instalações, equipamentos e utilidades (Resolução RDC nº 17, 2010).

Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos à manutenção preventiva. Os principais necessitam da qualificação de instalação (QI), de operação (QO) e de desempenho (QD).

Existem quatro estágios de qualificação:

- Qualificação de projeto (QP);
- Qualificação de instalação (QI);
- Qualificação de operação (QO); e
- Qualificação de desempenho (QD).

A qualificação de projeto (QP) garante que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF.

A qualificação de instalação (QI) deve fornecer evidências documentadas de que a instalação foi finalizada de forma satisfatória. Especificações de compra, desenhos, manuais, listas de partes dos equipamentos e detalhes do fornecedor devem ser verificados durante a qualificação de instalação (Resolução RDC nº 17, 2010).

A qualificação de operação (QO) deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes operam de acordo com as especificações operacionais. Os testes devem ser desenhados para demonstrar operação satisfatória nas faixas normais de operação, bem como nos limites de suas condições operacionais (incluindo condições de pior caso). Os controles de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados (Resolução RDC nº 17, 2010).

Já a qualificação de desempenho (QD), visa verificar se o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reproduzível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados (Resolução RDC nº 17, 2010).

Após a realização de todos os testes e as verificações necessárias, os resultados devem ser apresentados e discutidos nos respectivos relatórios de qualificação. Deve-se criar também um monitoramento e cronograma visando garantir que todos os equipamentos permaneçam com status qualificado e possam ser utilizados. Caso hajam mudanças que impactem a qualificação dos equipamentos, instalações e utilidades, os mesmos devem ser requalificados. No entanto, se as mudanças não trouxerem impactos, a alteração deve ser registrada no controle de mudanças e anexada à documentação de qualificação (Manual da Qualidade, Política empresarial interna).

2.1.5 Prescrição de fabricação

A prescrição de fabricação é um documento que descreve etapa a etapa como a fabricação deve ser realizada. Para cada produto existe a prescrição correspondente. Além das etapas de processo, como quantidades de matérias-primas, parâmetros de processos, testes de controle em processo, ela também contém informações sobre segurança e limpeza dos equipamentos (Manual da Qualidade, Política empresarial interna).

Esse documento é preenchido à medida que as etapas são finalizadas e após o término, é arquivado com o histórico do lote. Deve ser aprovado pelas áreas de fabricação e garantia da qualidade.

2.1.6 Protocolo de Validação

O protocolo de validação é o documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação de um projeto específico, incluindo o cronograma, responsabilidades e os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo (Resolução RDC nº 17, 2010).

Os protocolos devem incluir, no mínimo, as seguintes informações: objetivos do estudo, local/ planta onde será conduzido o estudo, responsabilidades, descrição dos

procedimentos a serem seguidos, equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes, tipo de validação, processos e/ou parâmetros, amostragem, testes e requisitos de monitoramento e critérios de aceitação (Resolução RDC nº 17, 2010).

Deve haver uma descrição de como os resultados dos estudos de validação serão analisados. O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita. Qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adotada (Resolução RDC nº 17, 2010).

2.1.7 Relatório de Validação

O relatório de validação é um documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas de melhorias (Resolução RDC nº 17, 2010).

Os relatórios devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, o objetivo do estudo, bem como fazer referência ao protocolo, detalhes de materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados e ainda, os procedimentos e métodos que foram utilizados. Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos e devem atender aos critérios de aceitação (Resolução RDC nº 17, 2010).

Os desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa. Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a validação foi considerada bem sucedida (Resolução RDC nº 17, 2010).

A Garantia da Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. O critério de aprovação deve estar de acordo com o sistema de garantia da qualidade da empresa. Quaisquer desvios encontrados durante o processo de validação devem ser investigados e documentados. Podem ser necessárias ações corretivas (Resolução RDC nº 17, 2010).

3 DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

O presente trabalho tem o objetivo de exemplificar um protocolo (Apêndice A), um Plano de Amostragem (Apêndice B) e um relatório (Apêndice C) de validação de processos em uma indústria farmacêutica para a forma farmacêutica comprimido revestido.

3.1 Caracterização da empresa

A empresa na qual o presente trabalho foi desenvolvido surgiu a partir da fusão entre duas companhias de história corporativa rica e diversificada. Quatorze anos depois, consolidou-se como uma empresa líder em medicamentos de referência, genéricos e biosimilares de alta qualidade, vacinas para o combate de doenças virais e bacterianas imunopreveníveis e medicamentos isentos de prescrição.

Atuando com 360 filiais em 140 países, no Brasil é especializada na forma farmacêutica sólida e está localizada na região metropolitana de São Paulo.

3.2 Documentos internos

De acordo com a política empresarial interna, o protocolo de validação de processo contém os seguintes itens:

- Objetivo: nesse item há a descrição do tipo de validação e o motivo da realização da mesma. É citado também o tamanho do lote a ser validado;
- Documentos do produto: nesse item devem ser citadas as indexações e versões dos métodos analíticos do produto acabado, da ficha de fabricação e dos procedimentos operacionais padrão;
- Equipamentos utilizados no processo: descrição dos equipamentos utilizados no processo bem como a indexação referente aos documentos de qualificação e validação de limpeza dos equipamentos;
- Matérias-primas: descrição das matérias-primas e funções na formulação e dos respectivos métodos analíticos;

- Fluxograma do processo: fluxograma detalhado do processo de fabricação;
- Análise de risco: identificação e avaliação das etapas críticas do processo de fabricação;
- Responsabilidades: descrição das áreas envolvidas na validação de processo e de suas respectivas responsabilidades;
- Critérios de aceitação: os critérios de aceitação dos testes devem estar descritos no protocolo (Plano de Amostragem);
- Plano de Amostragem: É um documento que orienta a retirada, quantidade e momentos de amostragens durante o acompanhamento do processo. Nele são citadas as especificações para cada teste e parâmetros utilizados.

Já o relatório de Validação de Processos, deve conter:

- Objetivo: motivo pelo qual o produto foi validado/ revalidado;
- Dados da validação: descrição da realização da Validação de Processo como citação do tamanho e número dos lotes acompanhados e outras informações relevantes ao processo;
- Apresentação e avaliação dos resultados obtidos, sejam eles químicos, físicos ou microbiológicos;
- Apresentação e avaliação dos parâmetros utilizados durante a validação de processo;
- Desvios, sejam eles de processo ou de documentação;
- Conclusão.

4 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, referenciados no Apêndice C, o Produto A apresentou todos os resultados de acordo com as especificações e próximos ao alvo, demonstrando que o processo de fabricação deste produto é robusto, reproduzível e está controlado. Dessa maneira, verificou-se a importância de se validar um processo, pois atesta que o produto possui qualidade e sempre que fabricado apresentará sempre as mesmas características.

No entanto, a obtenção de bons resultados e a ausência de não conformidades só ocorreu porque todas as premissas foram respeitadas. Com os métodos analíticos validados, pôde-se confiar nos resultados obtidos. Com os fornecedores de matérias-primas qualificados, garantiu-se que não houve mudança dos materiais recebidos e com os equipamentos e utilidades qualificados garantiu-se que os equipamentos e utilidades tiveram o mesmo desempenho lote a lote.

Com o presente trabalho, constatou-se que a validação em si não é uma ferramenta de melhoria de processo mas sim um indicador importante e indispensável que auxilia a melhoria, pois se baseia no estabelecimento de evidências documentadas que fornecem um alto grau de segurança de que um processo produzirá com consistência um produto que atenda às especificações predeterminadas e as características de qualidade.

Ao aplicar a validação em cada etapa crítica do processo, foi possível se obter informações sobre a performance de cada setor envolvido, avaliar pontos críticos de controle e de melhoria, sugerir alterações e assim alcançar a confiabilidade e o controle das variáveis do processo de fabricação.

Como sugestão e trabalho a ser implementado futuramente, para análise da mistura das matérias-primas na etapa de Mistura final recomenda-se fazer uma análise usando-se a análise das variâncias (ANOVA), a qual é um teste estatístico que visa fundamentalmente verificar se existe uma diferença significativa entre as médias e se os fatores como posição, ou diferentes lotes exercem influência em alguma variável dependente. Assim, com essa análise é possível estudar a variância entre os lotes e dentro dos lotes, uma vez que as amostragens são retiradas de pontos diferentes do mesmo recipiente.

Por fim, verificou-se a importância da empresa em querer manter o padrão da qualidade dos produtos fabricados e atender às normas regulatórias e deve ser

incorporado diariamente como forma de assegurar a qualidade do produto final e assim garantir que a saúde dos pacientes envolvidos está preservada.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, J. R. B. et al. **Uso de Controle Estatístico de Processo para Avaliação da Estabilidade e Validação da Fase de Compressão de Formas Farmacêuticas Sólidas.** Julho, 2005.

BRASIL. **Resolução RDC nº. 17 de 16 de Abril de 2010, Boas práticas de fabricação de medicamentos.** Brasília, DF: ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diário Oficial da União, 19 de abril de 2010.

BRITO, N. M., JUNIOR, O. P. A., POLESE, L., RIBEIRO, M. L. **Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão.** Curitiba, 2003. P1-18.

CALLIGARIS, D. **Qualificação de Insumos Farmacêuticos.** Revista Eletrônica Racine, artigo publicado na Revista Fármacos & Medicamentos 46, 2007.

DEKKER.M. **Pharmaceutical Process Validation.** Second edition, revised and expanded. 1993.

FERREIRA, A.B.H. **Mini Aurélio, O Dicionário da Língua Portuguesa.** Curitiba: Positivo, 2004, p. 806.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disponível em
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>. Acessado em 15/07/2012.

USP. **USP 35 - NF 30 PHARMACOPOEIA 2012.** USP UNITED STATES PHARMACOPEIA CONV., 2010. General Chapters: 711 e 905.

VALENTINI, S. R.; SOMMER, W. A.; MATIOLI, G. **Validação de métodos analíticos.** Arq Mudi, 2007. 11(2):26-31.

USP. USP 35 - NF 30 PHARMACOPOEIA 2012. USP UNITED STATES PHARMACOPEIA CONV., 2010. General Chapters: 711 e 905.

VALENTINI, S. R.; SOMMER, W. A.; MATIOLI, G. **Validação de métodos analíticos**. Arq Mudi, 2007. 11(2):26-31.

Os apêndices a seguir destinam-se a complementar a argumentação da autora sem prejuízo da unidade nuclear do trabalho.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 2 / 10

ÍNDICE

	Pág.
1 OBJETIVOS.....	3
2 DOCUMENTAÇÃO DO PRODUTO.....	3
3 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	4
4 MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS.....	4
5 FLUXOGRAMA DO PROCESSO.....	6
6 IDENTIFICAÇÃO DAS ETAPAS CRÍTICAS (ANÁLISE DE RISCO).....	7
7 ETAPAS DO PROCESSO, AMOSTRAGENS, TESTES E ESPECIFICAÇÕES.....	9
8 CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO E LIMITES DE ALERTA.....	9
9 RESPONSABILIDADES.....	10

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01 Pág. 3 / 10
--	--

1 OBJETIVOS

O objetivo deste protocolo é conduzir a execução da revalidação do processo do produto A, conforme cronograma estabelecido no Plano Mestre de Validação (PMV), e tem como objetivo assegurar que todos os parâmetros tenham reproduzibilidade de resultados e atendam às especificações do produto acabado.

Para a revalidação do referido produto serão acompanhados 3 lotes consecutivos, de tamanho de lote de 250.000 kg.

2 DOCUMENTAÇÃO DO PRODUTO

Os documentos utilizados para a Validação de Processos do referido produto encontram-se referenciados na Tabela 1.

Tabela 1 - Lista de documentos utilizados

DOCUMENTO	REFERÊNCIA	VERSÃO
Método analítico Físico-Químico	MAFQ - 78034	03
Método analítico Microbiológico	MAM - 8721	04
Ficha de Fabricação	FF 009 – Produto A	03
Procedimento Operacional Padrão de Amostragem de Validação	POP - 075	06
Procedimento Operacional Padrão de Amostragem de Microbiológica	POP - 023	04
Procedimento Operacional Padrão de Controle em Processo	POP-143	02

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 4 / 10

3 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

A indexação dos relatórios de Qualificação e de Validação de Limpeza dos equipamentos encontram-se na Tabela 2:

Tabela 2 - Lista de equipamentos utilizados

Nome do equipamento	Qualificação do equipamento/ Versão	Validação de limpeza/ Versão
Granulador	GRA/ 002	3856/ 001
Moinho	MOI/ 003	2398/ 004
Peneira Manual	PMN/ 002	1245/ 002
Leito Fluidizado	LFL/ 002	0539/ 003
Misturador de Bin	MIS/ 005	1490/ 001
Compressor	COM/ 003	1639/ 001
Agitador	AGT/ 001	4987/ 003
Drageadeira	DRA/ 002	6725/ 003

4 MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS

Na Tabela 3, encontra-se a lista de matérias-primas utilizadas na fabricação do Produto A, separada por etapa, função na formulação e o método analítico utilizado para sua análise.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 5 / 10

Tabela 3 - Lista de matérias-primas utilizadas

Matéria-prima	Função	Método Analítico/ versão
Etapa de Granulação		
Princípio ativo	Antiinflamatório	12987/ 002
Matéria-prima 1	Lubrificante	43562/ 002
Matéria-prima 2	Diluente	34267/003
Matéria-prima 3	Solvente	00786/002
Matéria-prima 4	Deslizante	65374/ 003
Matéria-prima 5	Lubrificante	87293/ 002
Etapa de Revestimento		
Matéria-prima 6	Corante	98745/ 001
Matéria-prima 7	Agente de revestimento	23145/ 005
Matéria-prima 8	Formador de Filme	10276/ 002
Matéria-prima 9	Solvente	00786/ 002

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 6 / 10

5 FLUXOGRAMA DO PROCESSO

Na Figura 1, encontra-se a representação esquemática de ocorrência do processo de fabricação do Produto A.

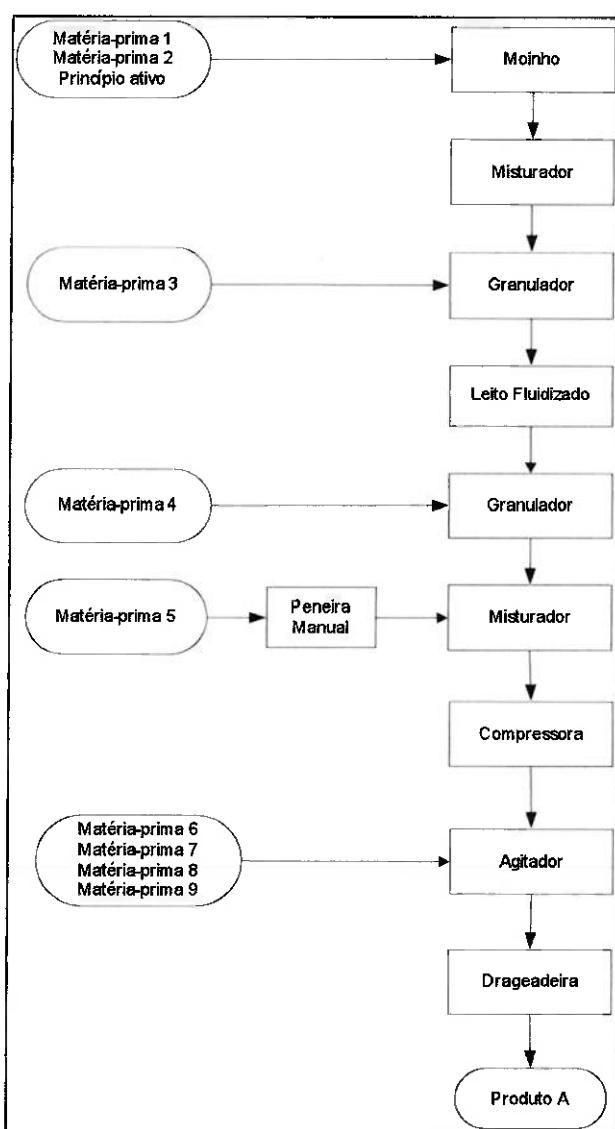


Figura 1 - Fluxograma do Processo

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 7 / 10

6 IDENTIFICAÇÃO DAS ETAPAS CRÍTICAS (ANÁLISE DE RISCO)

Foi realizada a identificação das etapas críticas do processo de fabricação do Produto A e suas respectivas avaliações de criticidade, conforme listada na Tabela 4.

Tabela 4 - Identificação das etapas críticas do processo (continua)

ETAPAS DO PROCESSO	PARÂMETRO	AVALIAÇÃO	RAZÃO
Peneiração e Mistura das matérias-primas	Tempo de mistura	Não Crítico	Não são considerados críticos, pois trata-se de uma etapa intermediária de mistura
	Velocidade do misturador	Não Crítico	
Granulação	Tempo de Mistura	Crítico	São considerados críticos, pois garantem a distribuição uniforme da solução granulante
	Velocidade do Misturador	Crítico	
Secagem do Granulado	Temperatura de entrada	Não Crítico	Sua variação não impacta a qualidade do produto, pois a temperatura de exaustão que tem maior impacto é controlada mais criticamente
	Volume de Ar de Entrada	Crítico	O volume de ar de entrada deve ser controlado pois sua variação pode resultar em problemas para fluidizar o produto
	Temperatura de ar de saída	Crítico	É considerada crítica e deve garantir a efetividade da evaporação da solução contida no produto, garantindo a estabilidade do produto

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 8 / 10

Tabela 4 - Identificação das etapas críticas do processo (**continuação**)

ETAPAS DO PROCESSO	PARÂMETRO	AVALIAÇÃO	RAZÃO
Secagem do Granulado	Temperatura do Produto	Não Crítico	A temperatura do produto também está relacionada à temperatura do ar de saída, a qual é controlada criticamente, indicando o ponto final da secagem
	Tempo de secagem	Não Crítico	Não é considerado crítico, pois deve-se gastar o tempo necessário para atingir as especificações de temperatura de ar de saída
Mistura final	Tempo de Mistura	Crítico	São considerados críticos, pois são responsáveis pela uniformidade do ativo no produto, evitando desvios de uniformidade de conteúdo
	Velocidade do Misturador	Crítico	
Compressão	Velocidade da Máquina	Crítico	A velocidade é crítica, pois impacta diretamente nos parâmetros do equipamento e no atingimento das especificações do produto
Preparo da mistura de revestimento	Velocidade do agitador	Não Crítico	Não são considerados críticos, no entanto, devem garantir a solubilização e homogeneização dos materiais
	Tempo de agitação	Não Crítico	
Revestimento	Temperatura de entrada	Não Crítico	Esse parâmetro está relacionado com o controle da temperatura de exaustão, o qual já é controlado criticamente
	Temperatura de saída	Crítico	

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 9 / 10

Tabela 4 - Identificação das etapas críticas do processo (**conclusão**)

ETAPAS DO PROCESSO	PARÂMETRO	AVALIAÇÃO	RAZÃO
Revestimento	Fluxo de ar de entrada	Criticó	É criticó porque é responsável pelo aquecimento do produto e pela dinâmica de secagem do revestimento
	Velocidade do tacho	Não criticó	Não é considerada critica, no entanto, deve garantir que os núcleos estejam sempre fluindo durante o processo de revestimento

7 ETAPAS DO PROCESSO, AMOSTRAGENS, TESTES E ESPECIFICAÇÕES

As etapas do processo de fabricação do Produto A está de acordo com a prescrição de fabricação referenciada neste protocolo de revalidação e utilizada na produção dos lotes industriais.

As amostragens a serem realizadas e especificações estão descritas no Plano de Amostragem (Apêndice B).

8 CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Os critérios de aceitação dos resultados das amostras de Validação encontram-se no método analítico do produto acabado e no Plano de Amostragem (Apêndice B). Além disso, os testes realizados pelo Controle em processo devem apresentar os resultados de acordo com as especificações descritas na ficha de fabricação, assim como as amostragens microbiológicas devem estar de acordo com as especificações.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 10 / 10

Todas as amostragens devem ser realizadas por pessoas qualificadas e devem seguir os procedimentos operacionais padrão de cada atividade.

9 RESPONSABILIDADES

Abaixo, na Tabela 5, encontram-se as responsabilidades de realização das atividades envolvidas para a Validação de Processos do Produto A.

Tabela 5 - Descrição de responsabilidades

Atividade	Responsabilidade
Elaboração do Protocolo de Validação de Processos	Validação
Condução e coordenação das atividades de Validação	Validação
Elaboração do Relatório de Validação de Processos	Validação
Realização das amostragens	Validação/ Fabricação
Analizar as amostras para testes químicos	Controle de Qualidade
Analizar as amostras para testes microbiológicos	Controle de Qualidade
Analizar as amostras ao longo do processo	Controle em Processo
Aprovação do Protocolo e Relatório de Validação de Processos	Garantia da Qualidade

APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM

PLANO DE AMOSTRAGEM	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 1 / 7

O Plano de Amostragem abaixo corresponde ao acompanhamento de 3 lotes consecutivos do produto A.

1º Lote: _____ Data _____

2º Lote: _____ Data _____

3º Lote: _____ Data _____

As amostragens descritas na Tabela 6, bem como as especificações físico-químicas e microbiológicas, foram baseadas na política interna e nos conceitos relacionados à Validação de Processos a fim de garantir uma amostragem robusta e consistente de todo o processo de fabricação do referido produto. Também estão descritos em Procedimentos Operacionais Padrão.

Tabela 6 – Tabela de retirada das amostras (continua)

Etapa	Amostra	Teste	Especificação	Visto do Responsável		
				1º Lote	2º Lote	3º Lote
Preparo e aplicação da solução granulante	1 amostra da solução granulante (100g)	Contagem de microorganismos	≤ 100 ufc/ g			
Secagem do produto	1 amostra (10g)	Perda por secagem	3,0 – 4,5 %	Resultado:	Resultado:	Resultado:
Mistura final	1 amostra (100g)	Contagem de microorganismos	≤ 100 ufc/ g			
	10 amostras (1g cada)	Uniformidade de mistura	90,0 – 110,0 %			

Legenda: ufc/g = unidade formadora de colônia por grama

APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM

PLANO DE AMOSTRAGEM	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 2 / 7

Tabela 6 – Tabela de retirada das amostras (continuação)

Etapa	Amostra	Teste	Especificação	Visto do Responsável		
				1º Lote	2º Lote	3º Lote
Ao longo do processo de compressão	1 amostra (20 núcleos)	Identificação do ativo	Deve corresponder à comparação			
	3 amostras (30 núcleos cada – início, meio e fim)	Determinação de produtos de degradação	Informativo			
	3 amostras (6 núcleos cada – início, meio e fim)	Dissolução	Informativo			
	30 amostras (2 núcleos cada)	Uniformidade de conteúdo	AV Máximo 15,00 (USP)			
	5 amostras (20 núcleos cada)	Peso médio	192,0 mg (184,3 – 199,7) mg			
		Peso individual	(19/20) (182,4 – 201,6) mg (20/20) (172,8 – 211,2) mg			
		Espessura	3,2 mm (3,0 – 3,4) mm			
		Diâmetro	8,0 mm (7,9 – 8,1) mm			
		Dureza	(20 – 40) N			

APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM

PLANO DE AMOSTRAGEM	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 3 / 7

Tabela 6 – Tabela de retirada das amostras (continuação)

Etapa	Amostra	Teste	Especificação	Visto do Responsável		
				1º Lote	2º Lote	3º Lote
Ao longo do processo de compressão - continuação	5 amostras (15 núcleos cada)	Friabilidade	Máximo 3,0%			
	5 amostras (6 núcleos cada)	Desintegração	Máximo 15 minutos			
	1 amostra (100g)	Contagem de microorganismos	≤ 100 ufc/ g			
Preparo e aplicação do revestimento	1 amostra da solução (100g)	Contagem de microorganismos	≤ 100 ufc/ g			
Finalização da aplicação	1 amostra (40 cp's)	Teor do ativo	95,0 – 105,0%			
	1 amostra (30 cp's cada)	Determinação de produtos de degradação	Máximo 0,5%			
	3 amostras (6 cp's cada)	Dissolução	Mínimo 80%			
	5 amostras (20 cp's cada)	Diâmetro	8,2 mm (8,1 – 8,3) mm			
		Espessura	3,5 mm (3,3 – 3,7) mm			
	Peso médio		214,4 mg (207,0 – 222,0) mg			

APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM

PLANO DE AMOSTRAGEM	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 4 / 7

Tabela 6 – Tabela de retirada das amostras (conclusão)

Etapa	Amostra	Teste	Especificação	Visto do Responsável		
				1º Lote	2º Lote	3º Lote
Finalização da aplicação – continuação	5 amostras (20 cp's cada)	Peso individual	(19/20) (203,7 – 225,1) mg (20/20) (193,0 – 235,8) mg			
	5 amostras (6 cp's cada)	Desintegração	Máximo 20 minutos			
	1 amostra (100g)	Contagem de microorganismos	≤ 100 ufc/ g			

Legenda: cp = comprimido, ufc/g = unidade formadora de colônia por grama

A tabela 7 corresponde aos parâmetros utilizados no processo de fabricação e foram baseados na ficha de fabricação FF 009 – Produto A (documento interno). Eles devem ser registrados à medida que as etapas são realizadas.

Tabela 7 – Tabela de parâmetros de processo (continua)

Etapa	Parâmetros	Especificação	1º Lote	2º Lote	3º Lote
Peneiração e Mistura das matérias-primas 1 e 2 e princípio ativo	Tempo de mistura	20 minutos (19 – 21) minutos			
	Velocidade do misturador	6 rpm (5 – 7) rpm			
Adição da solução granulante	Tempo de adição	Informativo			

APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM

PLANO DE AMOSTRAGEM		PRODUTO A – VERSÃO 01		
		Pág. 5 / 7		

Tabela 7 – Tabela de parâmetros de processo (continuação)

Etapa	Parâmetros	Especificação	1º Lote	2º Lote	3º Lote
Granulação	Velocidade do misturador	Velocidade 2			
	Tempo de mistura	15 minutos (13 – 22) minutos			
Secagem do granulado	Temperatura de entrada	65,0 °C (62,0 – 68,0) °C			
	Volume de ar de entrada	6500 N.m ³ /h (5850 – 7150) N.m ³ /h			
	Temperatura de ar de saída	38,0 °C (36,0 – 42,0) °C			
	Temperatura do produto	40,0 °C (37,0 – 43,0) °C			
	Tempo de secagem	18 minutos (16 – 20) minutos			
Mistura final	Tempo de mistura	6 minutos (5 – 7) minutos			
	Velocidade de mistura	8 rpm (7 – 9) rpm			
Compressão	Velocidade de compressão	125000 U/h (12000 – 13000) U/h			
Preparo da mistura de revestimento	Velocidade do agitador	350 rpm (200 – 500) rpm			
	Tempo de agitação	8 minutos (7 – 9) minutos			

APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM

PLANO DE AMOSTRAGEM	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 6 / 7

Tabela 7 – Tabela de parâmetros de processo (conclusão)

Etapa	Parâmetros	Especificação	1º Lote	2º Lote	3º Lote
Revestimento	Temperatura de entrada	65 °C (55 – 75) °C			
	Temperatura de saída	45,0 °C (42,0 – 48,0) °C			
	Fluxo de ar de entrada	4500 m ² /h (4000 – 5000) m ² /h			
	Velocidade do tacho	7 rpm (6 – 8) rpm			

APÊNDICE B – PLANO DE AMOSTRAGEM

PLANO DE AMOSTRAGEM	PRODUTO A – VERSÃO 01 Pág. 7 / 7
---------------------	-------------------------------------

OBSERVAÇÕES

Caso necessário, utilizar o espaço abaixo.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 1 / 23

Autores:

Responsável: _____ Data: ____ / ____ / ____

Responsável: _____ Data: ____ / ____ / ____

Aprovadores:

Coordenador de Validação: _____ Data: ____ / ____ / ____

Coordenador da Fabricação: _____ Data: ____ / ____ / ____

Gerente de Produção: _____ Data: ____ / ____ / ____

Gerente da Garantia da Qualidade: _____ Data: ____ / ____ / ____

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 2 / 23

1. OBJETIVOS

Este relatório tem como objetivo avaliar e documentar os resultados obtidos durante os acompanhamentos de 3 lotes consecutivos de tamanho de lote de 250.000 kg para a revalidação do processo do produto A, conforme cronograma estabelecido no Plano Mestre de Validação (PMV).

1.1 DADOS DE ACOMPANHAMENTO

Os 3 lotes foram fabricados de acordo com a ficha de fabricação FF 009 – Produto A, versão 03.

Os lotes de validação acompanhados estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Tabela de lotes acompanhados

Lotes	Data de início do acompanhamento
1º Lote – LT 145	09.04.12
2º Lote – LT 146	09.04.12
3º Lote – LT 147	10.04.12

2. CONCLUSÃO

O processo de revalidação foi concluído satisfatoriamente e após compilação e análise de todos os resultados e pontos levantados durante o acompanhamento dos lotes de fabricação, conclui-se que o processo de fabricação do Produto A encontra-se em status **revalidado**.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 3 / 23

2.1 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS – QUÍMICOS

2.1.1 Uniformidade de Mistura

Especificação: 90,0 - 110,0 %

RSD: Máx 5,0 %

Visando avaliar se a mistura está uniforme, é realizado o teste uniformidade de mistura, o qual avalia se a etapa de mistura final produziu uma mistura homogênea e uniforme de todos os componentes em todo o lote. De acordo com os resultados obtidos na Tabela 9 e na Figura 2, percebe-se que todos os resultados de uniformidade de mistura encontram-se conforme as especificações, demonstrando que os parâmetros da etapa de mistura final estão adequados para o processo.

Tabela 9 - Resultados de uniformidade de mistura

Amostras	Resultados (%)		
	1º Lote	2º Lote	3º Lote
Topo 1	100,1	101,2	99,5
Topo 2	99,9	100,0	98,9
Topo 3	101,0	99,7	100,2
Meio 1	99,7	101,1	100,4
Meio 2	98,8	98,9	101,3
Meio 3	99,8	100,1	101,0
Fundo 1	99,4	98,6	100,0
Fundo 2	100,1	100,7	98,9
Fundo 3	98,7	98,9	99,8
Fundo 4	100,0	99,3	99,9
Média	99,8	99,9	100,0
Mínimo	98,7	98,6	98,9
Máximo	101,0	101,2	101,3
RSD	0,7	0,9	0,8

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 4 / 23

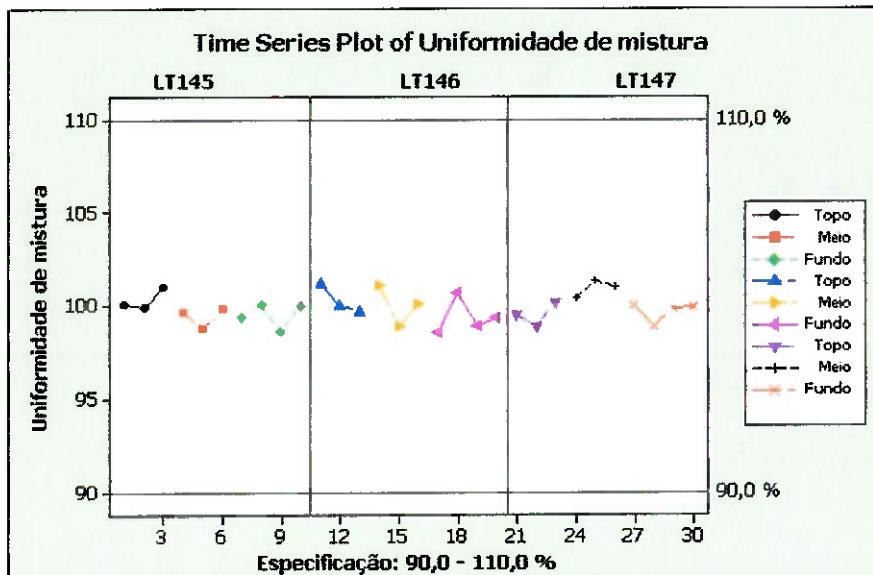


Figura 2 - Resultados de uniformidade de mistura

2.1.2 Uniformidade de Conteúdo

Especificação: AV máx. 15,00

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de conteúdo permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. Este teste também auxilia na avaliação da mistura dos componentes da fórmula, pois o ideal é que não haja variação significativa entre as amostras ao longo da etapa de compressão.

O teste de uniformidade de conteúdo é avaliado através do valor de AV (Valor de Aceitação), o qual é calculado conforme estabelecido na Farmacopéia Americana (USP 35 - NF 30). De acordo com a Tabela 10 e a Figura 3, todos os resultados encontram-se de acordo com a especificação e demonstram que não houve variação significativa ao longo do processo de compressão.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 5 / 23

Tabela 10 - Resultados de AV

Amostras	Resultados AV		
	LT 145	LT 146	LT 147
1-10	2,35	3,05	2,22
11-20	2,54	3,05	1,61
21-30	2,10	2,31	2,13

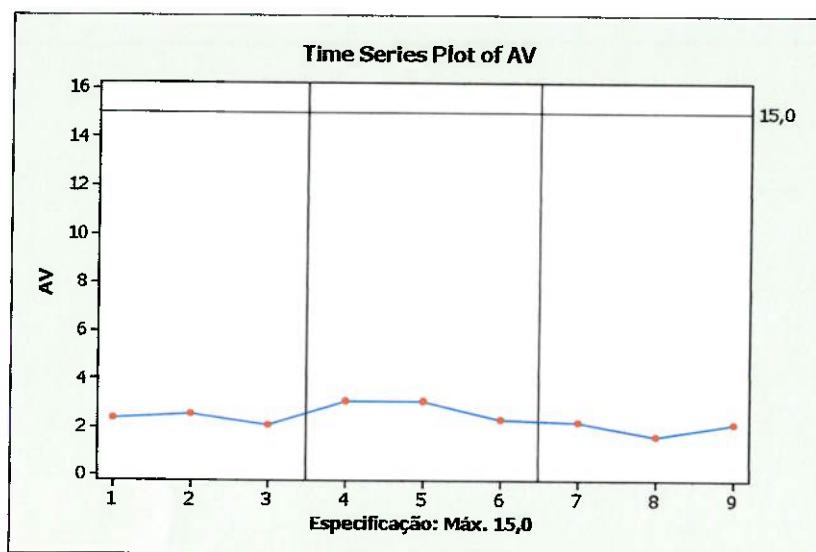


Figura 3 - Resultados de AV (Valor de Aceitação)

2.1.3 Teor ativo

Especificação de Teor: 95,0 – 105,0 %

Para que o medicamento exerça sua função, a substância que atua como ingrediente ativo deve apresentar-se próximo ao alvo (100%). De acordo com a Figura 4, todos os resultados encontram-se de acordo com a especificação e próximos ao alvo.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 6 / 23

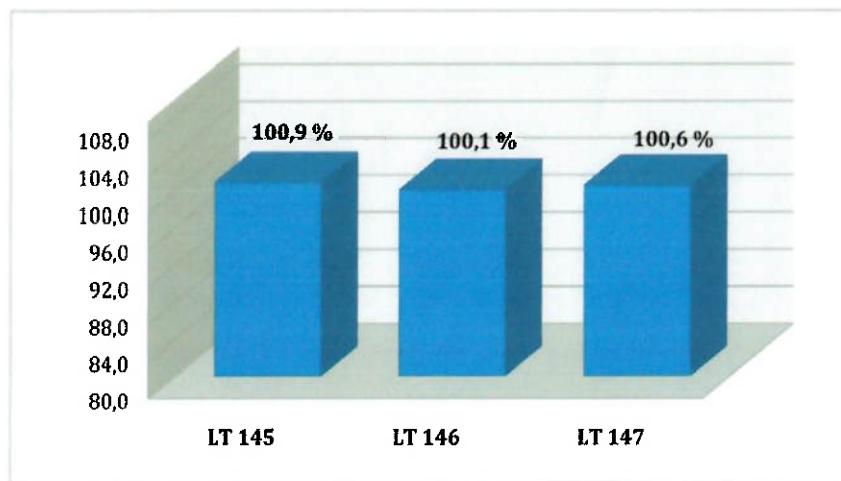


Figura 4 – Resultados de teor nos comprimidos revestidos

2.1.4 Velocidade de dissolução

Núcleos

Especificação: Informativo

O teste de dissolução dos núcleos (comprimido que ainda não foi revestido) é considerado informativo, pois o produto final é o comprimido revestido, no entanto, para conhecimento do processo, o teste foi realizado, conforme demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11 - Resultados de dissolução dos núcleos (continua)

AMOSTRA	Resultados (%) - Núcleos		
	1º Lote	2º Lote	3º Lote
1	102	99	101
2	101	99	100
3	99	100	99
4	100	101	102
5	101	100	99
6	101	102	98
7	102	100	101
8	102	102	100
9	100	99	98
10	99	101	100

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 7 / 23

Tabela 11 - Resultados de dissolução dos núcleos (conclusão)

AMOSTRA	Resultados (%) - Núcleos		
	1º Lote	2º Lote	3º Lote
11	100	98	98
12	101	101	102
13	102	102	99
14	102	99	99
15	100	103	99
16	100	99	100
17	99	99	98
18	100	101	100
Mínimo	99	98	98
Máximo	102	103	102
Média	101	100	100
RSD	1,09	1,40	1,29

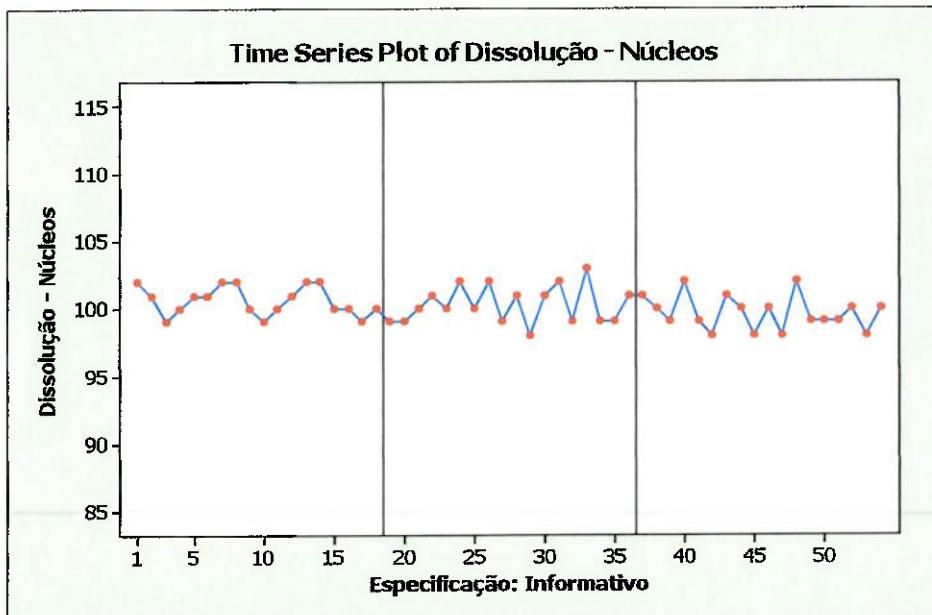


Figura 5 – Resultados de dissolução dos núcleos

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 8 / 23

Comprimidos Revestidos

Especificação: Mínimo 80%

Todos os resultados de dissolução dos comprimidos revestidos encontram-se conforme a especificação, podendo-se observar na Tabela 12 e na Figura 6 a seguir.

Tabela 12 - Resultados de dissolução dos comprimidos revestidos

AMOSTRA	Resultados (%) - Núcleos		
	1º Lote	2º Lote	3º Lote
1	100	102	101
2	101	100	101
3	99	102	102
4	101	101	101
5	100	99	100
6	100	100	101
7	101	102	99
8	99	101	101
9	100	102	102
10	101	100	101
11	99	101	100
12	100	100	99
13	99	102	100
14	101	102	103
15	99	101	102
16	101	100	99
17	102	99	101
18	101	101	100
Mínimo	99	99	99
Máximo	102	102	103
Média	100	101	101
RSD	0,94	1,03	1,12

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 9 / 23

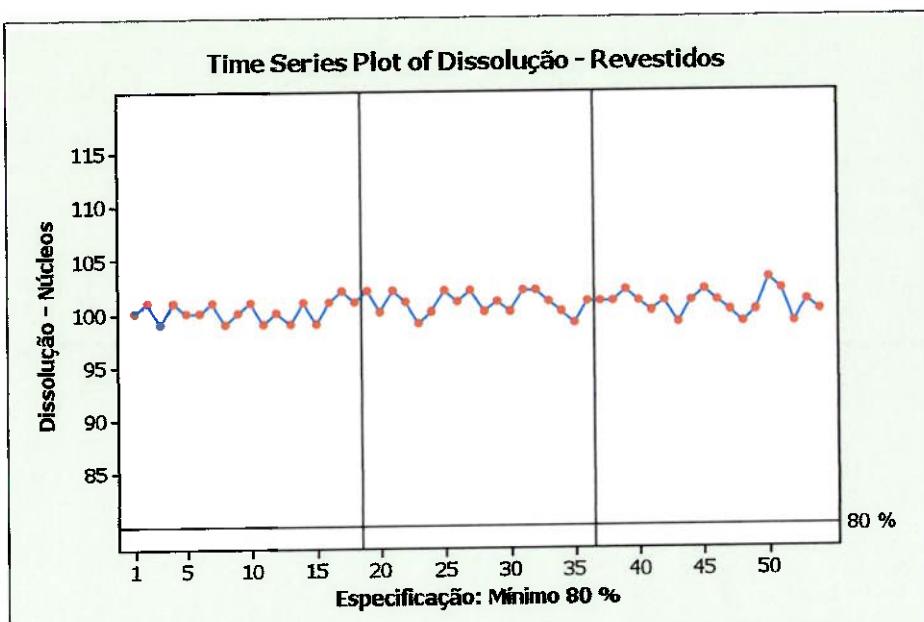


Figura 6 – Resultados de dissolução dos comprimidos revestidos

2.1.5 Identificação

Especificação: Deve corresponder à comparação

Os resultados obtidos para o teste de identificação realizado nos núcleos encontram-se conforme a especificação.

2.1.6 Produtos de degradação

Especificação: Máx. 0,5 %

Os produtos de gradação podem estar relacionados às impurezas resultantes de alterações químicas que surgem durante o armazenamento do medicamento devido aos efeitos da luz, temperatura, pH, umidade e das características inerentes à substância ativa, da reação com os excipientes ou devido ao contato com a embalagem primária. Para que o medicamento exerça sua função e não provoque

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 10 / 23

danos à saúde do paciente, a somatória dessas impureza deve estar dentro do limite de especificação.

Todos os resultados obtidos para o teste de produtos de degradação realizados nos núcleos e nos comprimidos revestidos encontram-se de acordo com a especificação, conforme pode-se observar na Tabela 13.

Tabela 13 - Resultados de produtos de degradação

AMOSTRA	RESULTADOS (%)		
	LT 145	LT 146	LT 147
Início - Compressão	0,1	0,1	0,1
Meio - Compressão	0,1	0,1	0,1
Fim - Compressão	0,1	0,1	0,1
Comprimidos Revestidos	0,1	0,1	0,1

2.2 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS – FÍSICOS

2.2.1 Aspecto

Todos os resultados do teste de aspecto realizados nos núcleos e nos comprimidos revestidos encontram-se conforme as especificações.

2.2.2 Dureza

Especificação: 20 – 40 N

Todas as médias de dureza de núcleos encontram-se de acordo com a especificação, conforme pode-se observar na Figura 7.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 11 / 23

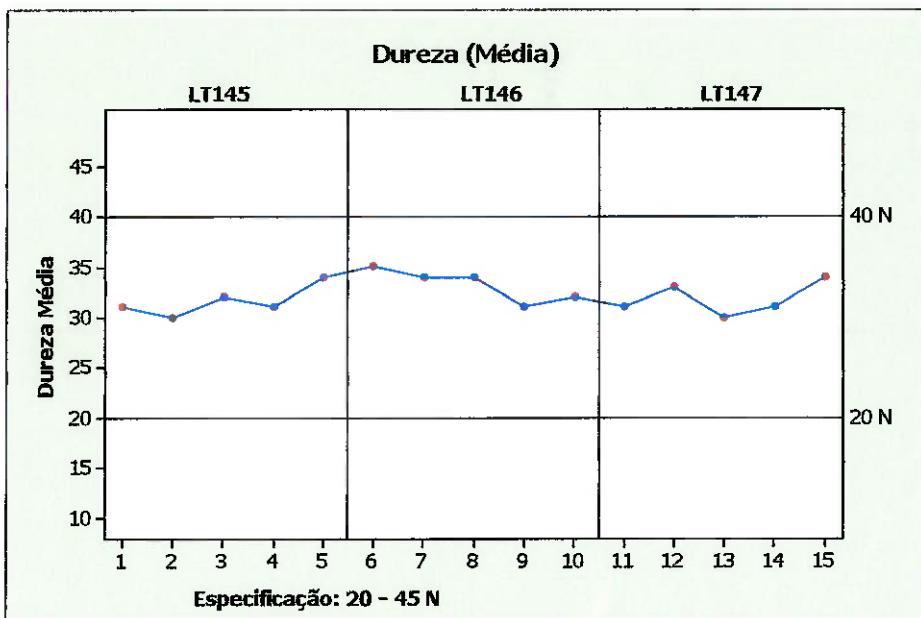


Figura 7 – Resultados de médias de dureza

2.2.3 Peso

Núcleos

Especificação: Peso médio: 192,0 mg (184,3 – 199,7) mg

$$\begin{aligned} \text{Peso individual: } & (19/20) - (182,4 - 201,6) \text{ mg} \\ & (20/20) - (172,8 - 211,2) \text{ mg} \end{aligned}$$

Para a avaliação de peso dos núcleos, deve-se avaliar o peso médio (média ponderada de 20 unidades) e o peso individual, o qual possui duas especificações: 19/20 e 20/20. A especificação 19/20 significa que dos 20 núcleos avaliados, apenas uma unidade pode estar fora da especificação 182,4 – 201,6 mg, desde que todos (20/20) estejam dentro da especificação 172,8 – 211,2 mg.

De acordo com as Figuras 8 e 9, todos os resultados de peso médio dos núcleos encontram-se com a especificação.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 12 / 23

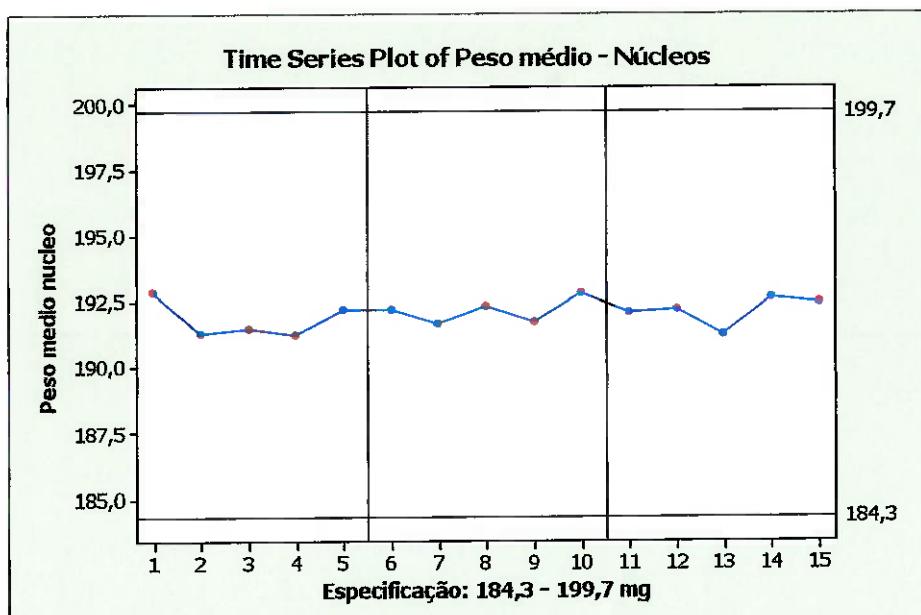


Figura 8 – Resultados de peso médio dos núcleos

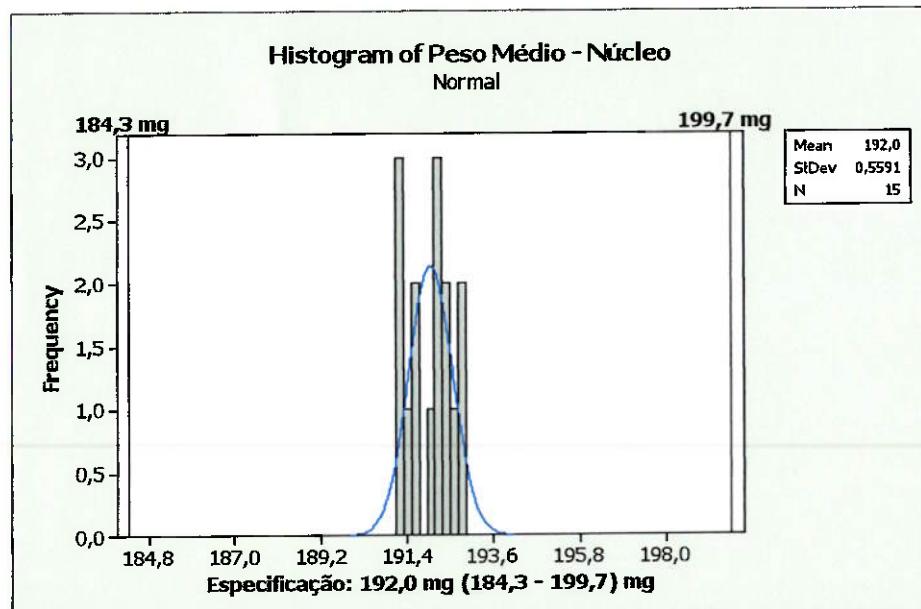


Figura 9 – Histograma dos resultados de peso médio dos núcleos

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 13 / 23

A distribuição dos valores individuais encontra-se na Figura 10.

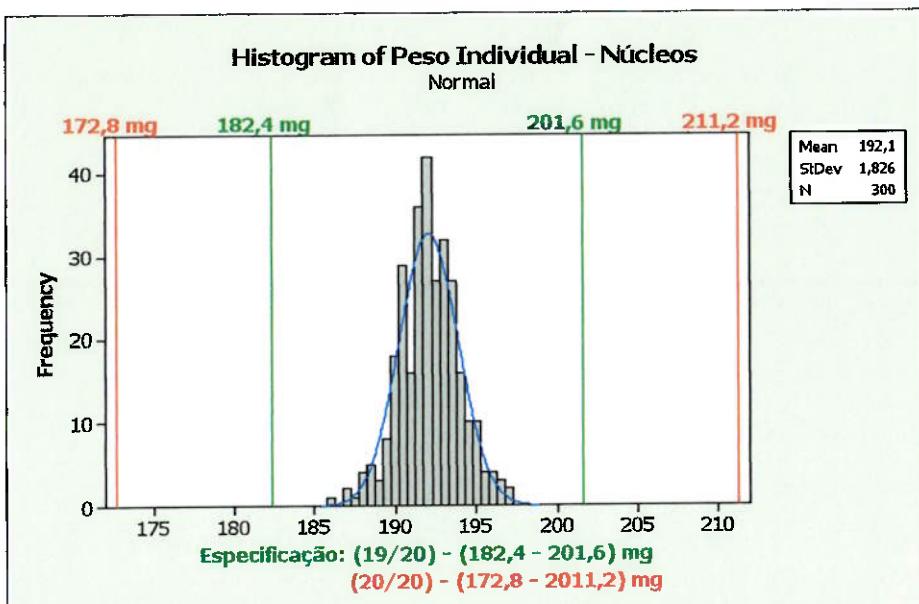


Figura 10 – Gráfico dos resultados individuais dos núcleos

Na figura 10, podemos verificar que os resultados de peso individual encontram-se de acordo com as especificação, tanto para a especificação de (19/20) quanto para (20/20).

Na Figura 11, encontra-se a distribuição para verificação da normalidade dos dados.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 14 / 23

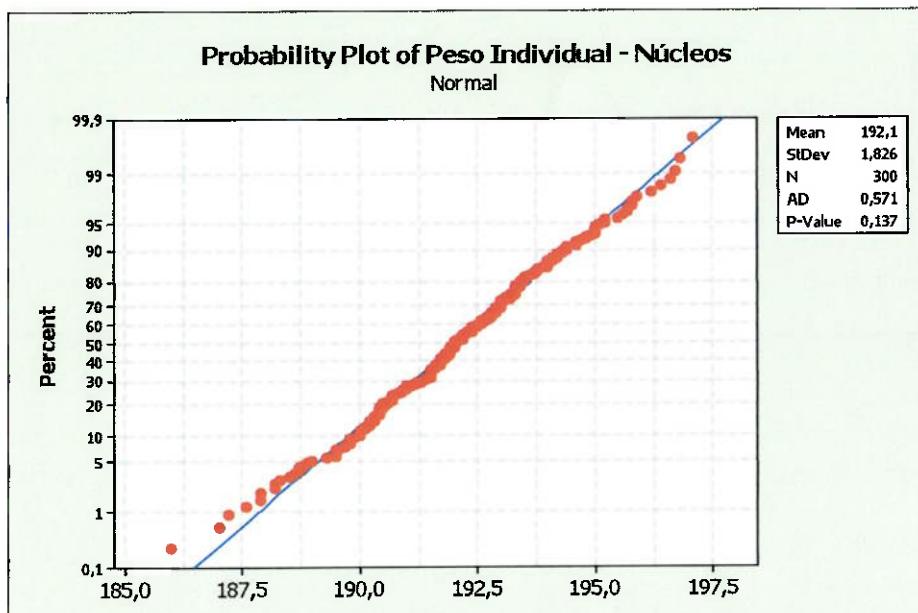


Figura 11 – Gráfico de normalidade de peso individual dos núcleos

De acordo com a Figura 11 acima (teste de Anderson-Darling), verifica-se que os dados possuem distribuição normal, pois o valor de p-value é maior que 0,05. Portanto, por ser considerado um parâmetro crítico, foi realizada a análise da capacidade do processo, conforme demonstrado na Figura 12.

O cálculo dos índices de capacidade leva em consideração o desvio-padrão. O Cp é o índice mais simples, considerado como a taxa de tolerância à variação do processo, não é sensível aos deslocamentos dos dados e quanto maior o seu valor, menos provável que o processo esteja fora das especificações. Já o Cpk considera a centralização do processo e é sensível aos deslocamentos dos dados. Para que o processo seja considerado capaz, os valores de Cp e Cpk devem ser maiores que 1,33.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 15 / 23

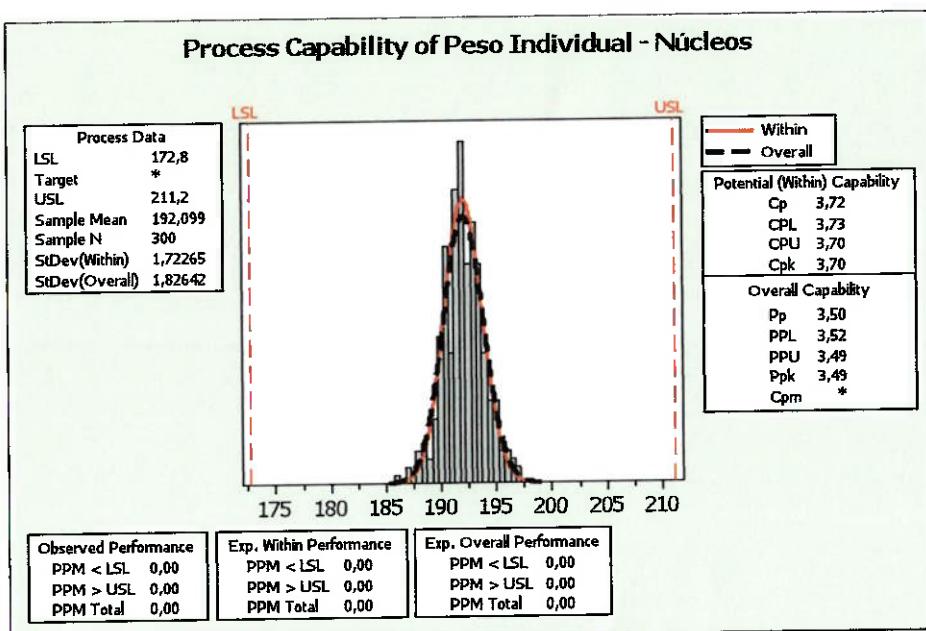


Figura 12 – Gráfico de capacidade de peso individual dos núcleos

Avaliando os resultados de Cp (3,72) e Cpk (3,70) na Figura 12, observa-se que as amostras possuem valores individuais centrados na curva e apresentam uma distribuição normal ($p\text{-value} > 0,05$) e conforme a especificação. Conclui-se que o processo está sob controle estatístico e é capaz de atender as especificações.

Comprimidos Revestidos

Especificação: Peso médio: 214,4 mg (207,0 – 222,0) mg

Peso individual: (19/20) – (203,7 – 225,1) mg

(20/20) – (193,0 – 235,8) mg

Para a avaliação de peso dos comprimidos revestidos, deve-se avaliar o peso médio (média ponderada de 20 unidades) e o peso individual, o qual possui duas especificações: 19/20 e 20/20. A especificação 19/20 significa que dos 20 comprimidos revestidos avaliados, apenas uma unidade pode estar fora da especificação 203,7 – 225,1 mg, desde que todos (20/20) estejam dentro da especificação 193,0 – 235,8 mg.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 16 / 23

Todos os resultados de peso médio dos comprimidos revestidos encontram-se de acordo com a especificação, conforme pode-se verificar nas Figuras 13 e 14.

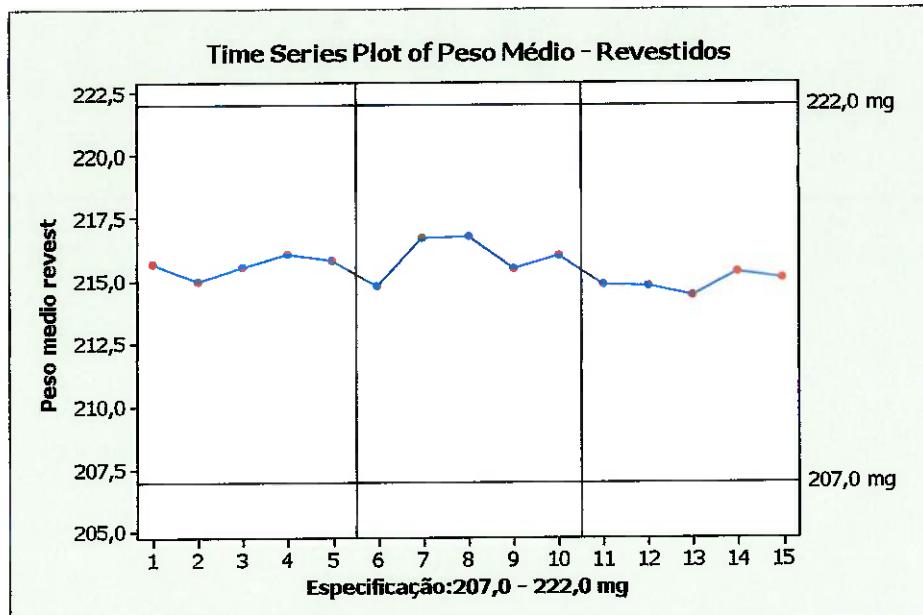


Figura 13 – Gráfico de capacidade de peso individual dos comprimidos revestidos

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01 Pág. 17 / 23
--	---------------------------------------

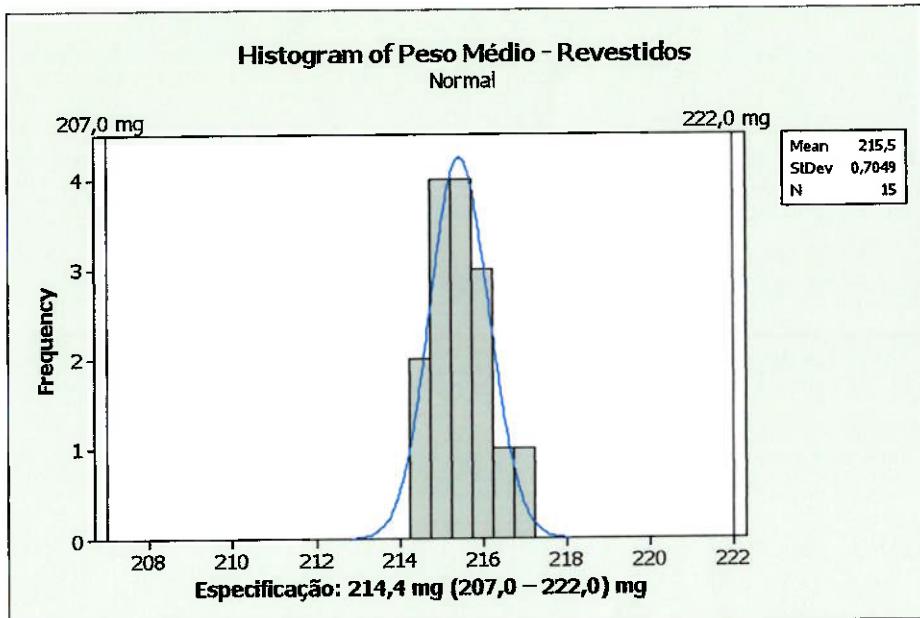


Figura 14 – Histograma de peso médio dos comprimidos revestidos

A distribuição dos valores individuais encontra-se na Figura 15.

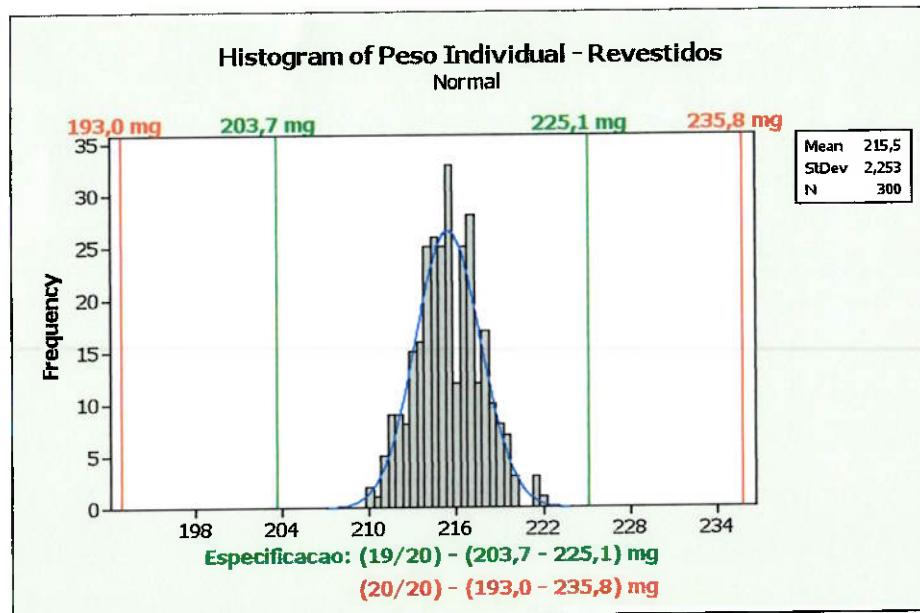


Figura 15 – Gráfico de peso individual dos comprimidos revestidos

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 18 / 23

Na figura 15, podemos verificar que os resultados de peso individual encontram-se de acordo com as especificação, tanto para a especificação de (19/20) quanto para (20/20).

A Figura 16 apresenta a distribuição para verificação da normalidade dos dados.

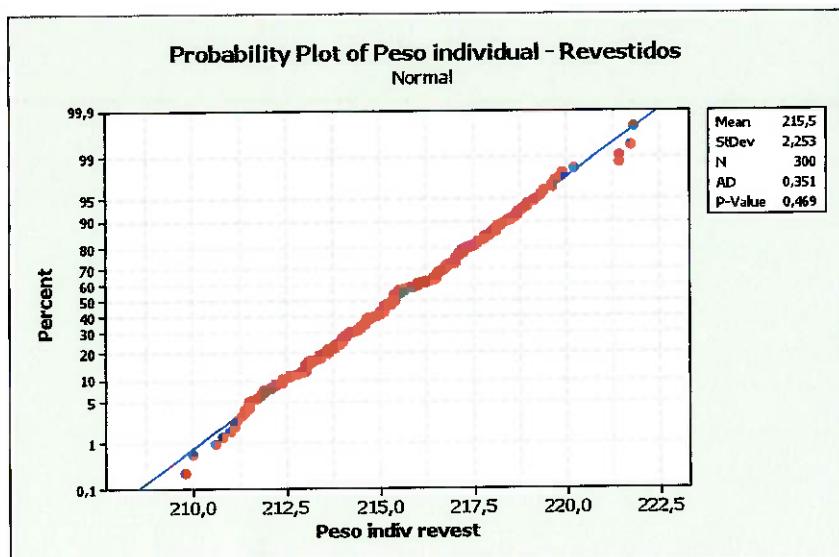


Figura 16 – Gráfico de normalidade de peso individual dos comprimidos revestidos

De acordo com o gráfico acima (teste de Anderson-Darling), verifica-se que os dados possuem distribuição normal, pois o valor de p-value é maior que 0,05. Portanto, por ser considerado um parâmetro crítico, foi realizada a análise da capacidade do processo, conforme demonstrado no gráfico a seguir.

O cálculo dos índices de capacidade leva em consideração o desvio-padrão. O Cp é o índice mais simples, considerado como a taxa de tolerância à variação do processo, não é sensível aos deslocamentos dos dados e quanto maior o seu valor, menos provável que o processo esteja fora das especificações. Já o Cpk considera a centralização do processo e é sensível aos deslocamentos dos dados. Para que o

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 19 / 23

processo seja considerado capaz, os valores de Cp e Cpk devem ser maiores que 1,33.

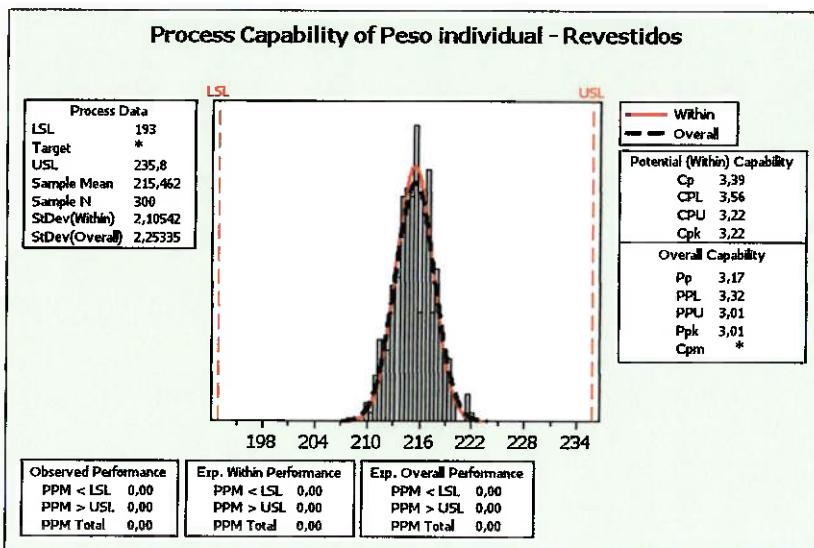


Figura 17 – Gráfico de capacidade de peso individual dos comprimidos revestidos

Avaliando os resultados de Cp (3,39) e Cpk (3,22) na Figura 17, observa-se que as amostras possuem valores individuais centrados na curva e apresentam uma distribuição normal ($p\text{-value} > 0,05$) e conforme a especificação. Conclui-se que o processo está sob controle estatístico e é capaz de atender as especificações.

2.2.4 Espessura

Núcleos

Especificação: 3,2 mm (3,0 – 3,4) mm

Todos os resultados das médias de espessura dos núcleos encontram-se de acordo com a especificação, conforme pode-se observar na Tabela 14.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 20 / 23

Tabela 14 - Resultados de médias de espessura de núcleos

Espessura - Núcleos - Médias					
AMOSTRA	LT 145	AMOSTRA	LT 146	AMOSTRA	LT 146
Amostra 1	3,2	Amostra 1	3,2	Amostra 1	3,2
Amostra 2	3,2	Amostra 2	3,2	Amostra 2	3,2
Amostra 3	3,2	Amostra 3	3,2	Amostra 3	3,2
Amostra 4	3,2	Amostra 4	3,2	Amostra 4	3,2
Amostra 5	3,2	Amostra 5	3,2	Amostra 5	3,2

Comprimidos Revestidos

Especificação: 3,5 mm (3,3 – 3,7) mm

Todos os resultados das médias de espessura dos comprimidos revestidos encontram-se de acordo com a especificação, conforme pode-se observar na Tabela 15.

Tabela 15 - Resultados de médias de espessura dos comprimidos revestidos

Espessura - Revestidos - Médias					
AMOSTRA	LT 145	AMOSTRA	LT 146	AMOSTRA	LT 146
Amostra 1	3,5	Amostra 1	3,5	Amostra 1	3,5
Amostra 2	3,5	Amostra 2	3,5	Amostra 2	3,5
Amostra 3	3,5	Amostra 3	3,5	Amostra 3	3,5
Amostra 4	3,5	Amostra 4	3,5	Amostra 4	3,5
Amostra 5	3,5	Amostra 5	3,5	Amostra 5	3,5

2.2.5 Diâmetro

Núcleos

Especificação: 8,0 mm (7,9 – 8,1) mm

Todas as médias de diâmetro de núcleos encontram-se de acordo com a especificação conforme pode ser observado na Tabela 16.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 21 / 23

Tabela 16 - Resultados de médias de diâmetro dos núcleos

Diâmetro (mm) - Média					
AMOSTRA	LT 145	AMOSTRA	LT 146	AMOSTRA	LT 146
Amostra 1	8,0	Amostra 1	8,0	Amostra 1	8,0
Amostra 2	8,0	Amostra 2	8,0	Amostra 2	8,0
Amostra 3	8,0	Amostra 3	8,0	Amostra 3	8,0
Amostra 4	8,0	Amostra 4	8,0	Amostra 4	8,0
Amostra 5	8,0	Amostra 5	8,0	Amostra 5	8,0

Comprimidos Revestido

Especificação: 8,2 mm (8,1 – 8,3) mm

Todas as médias de diâmetro dos comprimidos revestidos encontram-se de acordo com a especificação conforme pode ser observado na Tabela 17.

Tabela 17 - Resultados de médias de diâmetro dos comprimidos revestidos

Diâmetro (mm) - Média					
AMOSTRA	LT 145	AMOSTRA	LT 146	AMOSTRA	LT 146
Amostra 1	8,2	Amostra 1	8,2	Amostra 1	8,2
Amostra 2	8,2	Amostra 2	8,2	Amostra 2	8,2
Amostra 3	8,2	Amostra 3	8,2	Amostra 3	8,2
Amostra 4	8,2	Amostra 4	8,2	Amostra 4	8,2
Amostra 5	8,2	Amostra 5	8,2	Amostra 5	8,2

2.2.6 Friabilidade

Especificação: Máx. 3,0 %

O teste de friabilidade permite avaliar a resistência dos comprimidos ao atrito, garantindo que se manterão íntegros durante os processos de acondicionamento, revestimento, embalagem e transporte. O teste é realizado em aparelho denominado de friabilômetro que lança os comprimidos em queda livre, repetidas vezes, durante o movimento giratório do disco.

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 22 / 23

De acordo com os resultados obtidos na Tabela 18, todos os resultados de friabilidade dos núcleos (comprimidos sem revestimento) encontram-se de acordo com a especificação.

Tabela 18 - Resultados de friabilidade dos núcleos

Friabilidade (%)					
AMOSTRA	LT 145	AMOSTRA	LT 146	AMOSTRA	LT 146
Amostra 1	0,4	Amostra 1	0,3	Amostra 1	0,3
Amostra 2	0,3	Amostra 2	0,4	Amostra 2	0,4
Amostra 3	0,5	Amostra 3	0,3	Amostra 3	0,3
Amostra 4	0,2	Amostra 4	0,3	Amostra 4	0,3
Amostra 5	0,3	Amostra 5	0,4	Amostra 5	0,3

2.2.7 Desintegração

Núcleos

Especificação: Máx. 15,00 minutos

Todos os resultados de desintegração dos núcleos encontram-se de acordo com a especificação, conforme se pode observar na Tabela 19.

Tabela 19 - Resultados de desintegração dos núcleos

Desintegração (Minutos)					
AMOSTRA	LT 145	AMOSTRA	LT 146	AMOSTRA	LT 146
Amostra 1	8,19	Amostra 1	6,19	Amostra 1	9,13
Amostra 2	7,40	Amostra 2	6,43	Amostra 2	8,16
Amostra 3	9,18	Amostra 3	6,29	Amostra 3	9,45
Amostra 4	6,55	Amostra 4	7,57	Amostra 4	6,35
Amostra 5	7,02	Amostra 5	8,58	Amostra 5	7,39

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	PRODUTO A – VERSÃO 01
	Pág. 23 / 23

Comprimidos Revestidos

Especificação: Máx. 20,00 minutos

Todos os resultados de desintegração dos comprimidos revestidos encontram-se de acordo com a especificação, conforme se pode observar na Tabela 20.

Tabela 20 - Resultados de desintegração dos comprimidos revestidos

Desintegração (Minutos)					
AMOSTRA	LT 145	AMOSTRA	LT 146	AMOSTRA	LT 146
Amostra 1	14,16	Amostra 1	15,37	Amostra 1	14,25
Amostra 2	16,11	Amostra 2	14,26	Amostra 2	14,03
Amostra 3	13,29	Amostra 3	15,32	Amostra 3	14,25
Amostra 4	14,11	Amostra 4	13,26	Amostra 4	16,41
Amostra 5	14,28	Amostra 5	16,10	Amostra 5	16,36

2.3 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS – MICROBIOLÓGICOS

Especificação: ≤ 100 ufc/g

Todos os resultados microbiológicos encontram-se de acordo com a especificação, conforme pode-se observar na Tabela 21.

Tabela 21 - Resultados microbiológicos

AMOSTRA	RESULTADOS (ufc/g)		
	LT 145	LT 146	LT 147
Solução Granulante	0	0	0
Mistura Final	0	0	0
Núcleos	0	0	0
Solução de Revestimento	0	0	0
Comprimidos Revestidos	0	0	0