

ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

AUGUSTO BRAZ DA COSTA PINTO

**A UTILIZAÇÃO DE ESTUDOS DE REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO NA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Este trabalho é de responsabilidade do autor.
Sua publicação não implica necessariamente a opinião da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.

O autor declara que o trabalho não é original, nem é apresentado
ou está sendo apresentado para outra instituição de ensino ou para
qualquer outra entidade.

Portanto, o autor declara que o trabalho é original, não é apresentado
ou está sendo apresentado para outra instituição de ensino ou para
qualquer outra entidade.

SÃO PAULO
2014

AUGUSTO BRAZ DA COSTA PINTO

**A UTILIZAÇÃO DE ESTUDOS DE REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO NA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Monografia apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Especialista em
Gestão e Engenharia da Qualidade

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada
Netto

SÃO PAULO
2014

Dedico esta monografia para minha filha
Maísa que está para nascer e minha
esposa que tem sido uma grande
companheira em todos esses anos por
todos os momentos felizes que
compartilhamos juntos.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço a Deus por me permitir a adquirir mais conhecimento para minha vida;
- A Escola Politécnica da Universidade de São Paulo pelos ensinamentos e conhecimentos adquiridos;
- Ao Professor Adherbal pela orientação nesse trabalho e por toda paciência para com os alunos;
- Aos meus pais por todo o amor e dedicação;
- E aos meus amigos e companheiros de pós-graduação pela convivência e troca de experiências, especialmente: Fabiana Bressan, Priscila Leoratti e Daniel Santos.

"A ciência poderá ter encontrado a cura para a maioria dos males, mas não achou ainda remédio para o pior de todos: a apatia dos seres humanos."

Helen Keller

RESUMO

As Boas Práticas de Fabricação são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, e o cumprimento dessas está dirigido primeiramente para a diminuição dos riscos inerentes à qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica.

A Revisão Periódica de Produtos é uma ferramenta que deve ser utilizada para determinar se há necessidade de revalidação desse processo.

Os Laboratórios Baldacci, localizados na cidade de São Paulo, produzem medicamento para tratamentos cardiológicos. Para o controle da qualidade de seus produtos é utilizada a revisão periódica de produtos. A proposta desse trabalho é demonstrar a funcionalidade dessa ferramenta para esse controle.

Palavras chaves: Revisão Periódica e Medicamento.

ABSTRACT

Good Manufacturing Practices are applicable to all operations involved in the manufacture of medicines, and the fulfillment of these are primarily directed to reducing the risks inherent in any stage of production of a pharmaceutical form.

The Periodic Review of Products is a tool that should be used to determine if there is need for revalidation of the process.

The Baldacci laboratories, located in the city of São Paulo, produce medicines for cardiac treatments. To control the quality of their products the periodic review of products is used. The purpose of this study is to demonstrate the functionality of this tool for this control.

Keywords: Periodic Review of Products and medicines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 01 – Exemplo de Processo sob Controle.....	29
Ilustração 02 – Cálculo Coeficiente de Capabilidade.....	30
Ilustração 03 – Capabilidade do Processo.....	30
Ilustração 04 – Fluxograma de Fabricação do produto Monocordil 20 e 40 mg.....	40
Ilustração 05 – Fluxograma de Embalagem do produto Monocordil 20 e 40 mg....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 - Rendimento de Semiacabados de lotes de Monocordil 20mg em 2013.....	45
Gráfico 02 - Rendimento de Produtos Acabados de lotes de Monocordil 20mg em 2013.....	46
Gráfico 03 – Distribuição dos resultados de Peso médio dos lotes – 2013.....	47
Gráfico 04 – Distribuição dos resultados de Dureza dos lotes – 2013.....	48
Gráfico 05 - Resultados de Umidade dos lotes – 2013.....	49
Gráfico 06 - Resultados de Friabilidade dos lotes de Monocordil 20mg – 2013.....	49
Gráfico 07 - Resultados de Desintegração dos lotes de Monocordil 20mg – 2013..	50
Gráfico 08 - Resultados de Uniformidade dos lotes de Monocordil 20mg – 2013....	51
Gráfico 09 - Resultados de Dissolução dos lotes de Monocordil 20 mg – 2013.....	51
Gráfico 10 - Resultados de Teor de Granulados dos lotes de Monocordil 20mg – 2013.....	52
Gráfico 11 - Resultados de Teor de Comprimidos dos lotes de Monocordil 20mg – 2013.....	52
Gráfico 12 – Rendimento de lotes de Semiacabado de Monocordil 40mg – 2013...61	
Gráfico 13 – Rendimento de lotes de Produto Acabado Monocordil 40mg – 2013..61	
Gráfico 14 – Distribuição dos resultados de Peso médio de lotes Monocrodil 40mg – 2013.....	62
Gráfico 15 – Distribuição dos resultados de Dureza dos lotes Monocrodil 40mg – 2013.....	63
Gráfico 16 - Resultados de Umidade dos lotes de Monocordil 40mg – 2013.....	64
Gráfico 17 - Resultados de Friabilidade dos lotes de Monocordil 40mg – 2013.....	64
Gráfico 18 - Resultados de Desintegração dos lotes de Monocordil 40mg – 2013..65	

LISTA DE GRÁFICO (CONTINUAÇÃO)

Gráfico 19 - Resultados de Dissolução dos lotes de Monocordil 40 mg – 2013.....	66
Gráfico 20 - Resultados de Teor de Granulados dos lotes de Monocordil 40mg – 2013.....	67
Gráfico 21 - Resultados de Teor de Comprimidos dos lotes de Monocordil 20mg – 2013.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Classificação do processo com respeito à sua capacidade.....	31
Tabela 02 – Variação de Peso em Formas Farmacêuticas.....	32
Tabela 03 – Tabela 03 – Aplicação do método de <i>Uniformidade de Conteúdo</i> (UC) ou de <i>Variação de peso</i> (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.....	34
Tabela 04 – Equipamentos utilizados no processo de Monocordil 20 mg.....	42
Tabela 05 – Lotes de Monocordil 20 mg Produzido em 2013.....	43
Tabela 06 – Dados de Embalagem Primária de lotes de Monocordil 20mg – 2013..	53
Tabela 07 – Dados de Embalagem Secundária de lotes de Monocordil 20mg – 2013.	55
Tabela 08 – Equipamentos utilizados no processo de Monocordil 40 mg.....	58
Tabela 09 – Lotes de Monocordil 40 mg Produzido em 2013.....	60
Tabela 10 – Dados de Embalagem Primária de lotes de Monocordil 40mg – 2013.....	68
Tabela 11 – Dados de Embalagem Secundária de lotes de Monocordil 40mg – 2013.	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RPP	Revisão Periódica de Produtos
FDA	Food and Drugs Administration
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EUA	Estados Unidos da América
GMP	Good Manufacturing Practices
Ltda	Limitada
cGMP	Current Good Manufacturing Practices
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHA	Word Healthy Association
BPF	Boas Práticas de Fabricação.
RAM	Reações Adversas à Medicamento.
LSE	Limite Superior Especificado
LIE	Limite Inferior Especificado
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
Nº	Número
CEP	Controle Estatístico de Processo
USL	Ou LSC Limite Superior de Controle
LSL	Ou LIC Limite Inferior de Controle
Cp	Coeficiente de capabilidade
LTS	Limite de Tolerância Superior ou LSE Limite de Superior Especificado
LTI	Limite de Tolerância Inferior ou LSI Limite Inferior Especificado
PI	Peso inicial dos comprimidos;
PF	Peso final dos comprimidos.

LISTA DE SÍMBOLOS

UFC/mL	Unidades Formadoras de Colônias por mililitros
mg	miligramma
®	Marca registrada
mcg	micrograma.
a	abreviatura de substantivos femininos.
o	abreviatura de substantivos masculinos.
XIX	Dezenove
б	Sigma
g	Grama
°C	Graus Celsius
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1. OBJETIVO.....	15
2. ESCOPO.....	16
3. INTRODUÇÃO.....	17
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
4.1. As Indústrias Farmacêuticas e a Produção em larga escala.....	18
4.2. A qualidade e o processo produtivo.....	20
4.3. Histórico de tragédias por uso de medicamento.....	20
4.4. O surgimento dos Órgãos Reguladores de Fabricantes de Medicamentos e as Boas Práticas de fabricação.....	22
4.5. A ANVISA e as Boas Práticas de Fabricação no Brasil	23
4.6. Caracterização das Revisões Periódicas.....	25
4.7. Gráficos estatísticos para análise de processo.....	28
4.8. Testes fisico-químicos para determinação do produtos.....	31
4.8.1. Peso Médio.....	31
4.8.2. Dureza.....	32
4.8.3. Umidade.....	32
4.8.4. Friabilidade.....	33
4.8.5. Desintegração.....	33
4.8.6. Uniformidade.....	34
4.8.7. Dissolução.....	36
5. APRESENTAÇÃO DO ESTUDO.....	38
5.1. Caracterização da Organização.....	38
5.2. Caracterização dos produtos a serem avaliados.....	39
5.3. Estudo de Revisão Periódica do produto Monocordil 20mg.....	41
5.4. Estudo de Revisão Periódica do produto Monocordil 40mg.....	58
5.5. Avaliação do Processo do produto Monocordil 20mg.....	70
5.6. Avaliação do Processo do produto Monocordil 40mg.....	70
6. CONCLUSÃO.....	72
7. REFERÊNCIAS.....	73

1. OBJETIVO

O objetivo desse estudo é demonstrar a utilização da ferramenta de Revisão Periódica de Produto para produtos sólidos orais dos Laboratórios Baldacci Ltda, com a premissa de garantir a manutenção da qualidade do produto e a robustez do processo de fabricação.

2. ESCOPO

O escopo desse estudo é avaliar a documentação de Revisão Periódica de Produto referentes aos produtos Monocordil de 20mg e 40mg produzidos pelos Laboratórios Baldacci Ltda no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2013, atestando a funcionalidade da ferramenta para controle da qualidade do produto e seu processo de fabricação.

3. INTRODUÇÃO

A atenção rigorosa aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos tem colocado as empresas sob vigilância constante no que concerne aos seus sistemas de qualidade. As Boas Práticas de Fabricação são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, e o cumprimento dessas está dirigido primeiramente para a diminuição dos riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica.

O fabricante tem o dever de acompanhamento de todo o processo desde a aquisição de uma matéria-prima farmacêutica até sua transformação em um produto acabado à disposição do consumidor.

Dentro das normas de Boas Práticas de Fabricação, o fabricante de medicamentos deve, por exemplo, fornecer todos os recursos necessários, incluindo pessoal qualificado e devidamente treinado, instalações e espaço adequados e identificados, sistemas computadorizados e serviços adequados, materiais adequados com fornecedores qualificados, recipientes e rótulos apropriados, procedimentos e instruções aprovados e vigentes, armazenamento e transporte adequados e instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo.

Além disso, visa assegurar que sejam realizados todos os controles necessários nas matérias-primas, produtos intermediários e produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações. (ANVISA, 2010).

Nesse contexto de avaliar o desempenho de um produto quanto ao seu comportamento foi iniciado em 2006 os estudos de Revisão Periódica de Produtos (RPP).

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. As Indústrias Farmacêuticas e a Produção em larga escala

A História da Indústria farmacêutica inicia com a síntese da uréia, em 1828, em seguida iniciou-se a síntese de várias substâncias de ação farmacológica comprovada por experimentos em animais, dessa forma ocorre um declínio do uso de extratos de plantas e de animais no tratamento das doenças e o desparecimento das boticas, que eram comércios de venda de ungüentos e elixires.

As boticas foram se transformando em indústrias, produzindo os medicamentos antes da prescrição do médico e nesse período surgiram as primeiras grandes empresas farmacêuticas como: Merck®, Eli Lilly®, Upjohn® e Smith Kline® em meados do século XIX.

Nesse período iniciam a produção de produtos em escala industrial com nome, rótulo e embalagem e visita de promoção médica, exaltando as qualidades e benefícios dos medicamentos.

As propagandas e materiais impressos promocionais da época posteriormente deram origem aos dicionários de especialidades farmacêuticas, o que aumentou o acesso aos medicamentos à população.

Com isso houve um aumento da procura de medicamentos: dessa forma foi necessário o desenvolvimento de operações de fabricação novas e mais complexas, ausentes nas farmácias para aumentar a produtividade e a necessidade de aumentar a duração dos medicamentos, pois os mesmos ficavam expostos na prateleira e precisavam ser mais estáveis.

A qualidade dos medicamentos fabricados na farmácia era baseada na qualidade das matérias-primas, ou seja, no bom nome do fornecedor, na precisão das pesagens e a habilidade e a experiência do farmacêutico em preparar as formas farmacêuticas.

Na produção em escala industrial o processo não era realizado pelo Farmacêutico e sim por operadores e no início, os laboratórios de fabricação não dispunham de instrumental adequado para a identificação e quantificação de todos os componentes da formulação, nem de especificações completas sobre as características de qualidade.

A Revolução da Indústria Farmacêutica ocorreu em 1938, com a descoberta de vários antibióticos para tratamento de infecções graves.

De 1940 a 1950 houve um aumento na produção de antibióticos, iniciada pela penicilina - eficácia comprovada em seres humanos em 1941. Eram produzidos principalmente estreptomicina para tratamento de tuberculose, Cloromicetina para febre tifoide, Aureomicina para tratamento de pneumonia e Terramicina para combate a bactérias gram positivas e gram negativas.

No período da Segunda Guerra Mundial, houve grande desenvolvimento tecnológico do setor farmacêutico para fazer frente às inovações farmacêuticas alemãs. O resto do mundo precisava ter a sua própria produção para tratar o grande número de feridos e manter as tropas em áreas onde poderiam existir doenças tropicais. Em apenas três anos as empresas norte-americanas, em consórcio com o governo, foram capazes de produzir penicilina, em quantidade suficiente para atender a demanda militar.

Em 1947, o químico Charpentier desenvolveu a Prometazina, inicialmente usada como anti-histamínico e em 1952, desenvolveu a Clorpromazina, primeiro antipsicótico.

Até 1960 foram sintetizados dezenas de compostos semelhantes à Clopromazina, diferindo pelo radical na posição ocupada pelo cloro ou pela cadeia lateral.

Até a primeira metade do século XX foram sintetizadas um grande número de fármacos novos e a partir daí houve uma mudança: na década de 50 um grande aumento em investimento em desenvolvimento analítico com uso de instrumentos de medição, dispondo-se de métodos analíticos suficientemente precisos, exatos, sensíveis, específicos e reproduutíveis para o controle físico, químico e microbiológico, para medir a qualidade de um produto com teste de peso, teor, pH, uniformidade e outros.

A partir daí o mercado passa a ser disputado em função da qualidade dos produtos. Para regular esses testes e as instalações, foram surgindo autoridades sanitárias competentes que passaram a estabelecer controles específicos para vigiar a qualidade dos medicamentos, visando a proteção da saúde e os interesses dos consumidores.

4.2 A qualidade e o processo produtivo

A cadeia produtiva passa a ser avaliada como um todo com controle das matérias-primas, material de embalagem, reagentes, produtos intermediários e produto acabado para garantir a qualidade de um medicamento.

A qualidade passa ser avaliada em cada etapa do processo e, além do controle, é necessário criar um sistema que permita fazer com que todas as unidades de um mesmo lote de um medicamento, e também para diferentes lotes, tenham as especificações de qualidade do produto originalmente desenvolvido.

Esse sistema deve permitir que o farmacêutico, os outros profissionais e pessoas envolvidas com a fabricação de medicamentos, possam cumprir a sua função conforme as normas estabelecidas.

Todas as pessoas comprometidas com a fabricação e Controle da qualidade do produto são suficientemente qualificadas com o objetivo de garantir a qualidade dos medicamentos que serão comercializados.

Surge então um Sistema de Qualidade que permite fazer com que todas as unidades de um mesmo lote de um medicamento e também para diferentes lotes, tenham as especificações de qualidade do produto originalmente desenvolvido.

4.3 Histórico de tragédias por uso medicamento

Em 1937, surgiram algumas tragédias tais como a morte de 107 pessoas por intoxicação com um elixir de Sulfanilamida nos Estados Unidos, em função da substituição na fórmula da Glicerina, que estava em falta no mercado, pelo Etilenoglicol sem que tenham sido realizados os testes de segurança e atoxicidade necessários. O FDA considerou o fabricante responsável.

Em 1967 uma intoxicação em massa de crianças que sofriam de epilepsia e eram controladas com cápsulas de 100 mg de Fenantoína em um hospital na Austrália, levou a uma investigação que determinou que o fabricante havia substituído o diluente Sulfato de Cálcio por Lactose devido à falta no mercado. Foi observado que os níveis sanguíneos dos pacientes voltavam ao normal quando os pacientes voltaram a ingerir o produto com o diluente original. As autópsias das vítimas revelaram que os níveis sanguíneos do fármaco haviam elevado para mais de 45 mcg por mililitro os níveis de fenantoína no sangue.

Os dois casos mostram a importante relação entre a composição qualitativa e quantitativa de um produto e sua qualidade, segurança e eficácia. A substituição dos

excipientes deve ser precedida dos estudos necessários para não por em risco a saúde e a vida dos pacientes.

Em 1958, um hospital pediátrico nos EUA relatou a intoxicação em massa de crianças entre 5 e 10 anos tratadas com um produto vitamínico para melhorar o seu desenvolvimento. Foi observado o aparecimento de mamas e outras mudanças relacionadas com estrógenos e a investigação demonstrou que as cápsulas estavam contaminadas com estrógenos, em função de contaminação por limpeza deficiente do equipamento usado na fabricação (produtos estrogênicos e vitamínicos fabricados alternados). O resultado da análise do controle da qualidade era satisfatório incluindo o teor de vitaminas. Entendeu-se a importância da limpeza correta dos equipamentos para evitar a contaminação cruzada.

Em Estocolmo (Suécia) no ano de 1966, houve um surto de salmonelose em cerca de 200 pacientes tratados com comprimidos para tratar problemas de tireóide; alguns deles foram hospitalizados e as autoridades sanitárias constataram dois tipos de salmonellas, a *S. muenchen* e a *S. bareilly*, em pacientes e nas embalagens intactas dos comprimidos.

No final dos anos 60, a imprensa européia publicou que um paciente perdeu a visão e outros mais sofreram graves lesões nos olhos que comprometeram seriamente a sua visão. A investigação apontou o fabricante de uma pomada oftálmica como responsável pelos casos, porque este produto por conter antibióticos de amplo espectro e um esteróide, não continha conservantes. O fabricante considerou que a presença de antibióticos e o baixo conteúdo de água eram suficientes para prevenir o crescimento bacteriano.

Em 1965 na Colômbia, vários pacientes acometidos de tifo tratados com o medicamento genérico de cápsulas de Cloranfenicol não apresentam a melhora esperada. A investigação isentou de responsabilidade o fabricante; as cápsulas continham a quantidade de cloranfenicol declarada e a matéria-prima cumpria com todas as especificações da Farmacopéia dos EUA, embora procedesse da Itália. Pesquisadores dos Estados Unidos e da Austrália analisaram problemas semelhantes e estabeleceram que as matéria-primas Palmitato de Cloranfenicol e Estearato de cloranfenicol podiam cristalizar de forma diferente (polimorfismo) dependendo do processo de produção, pois os dois fabricantes utilizavam diferentes processos de síntese e condições de purificação e cristalização do fármaco.

Em 1968, em um hospital dos Estados Unidos, 15 recém-nascidos foram infectados com *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital nos EUA, por causa de uma solução de hexaclorofeno utilizada para a lavagem de recém-nascidos que continha milhares de UFC/mL especialmente Serratias e Pseudomonas.

Em 1988 na Europa, mais de 40 pessoas foram afetadas por um surto de conjuntivite hemorrágica em consequência do uso de uma solução umidecedora para lentes de contato. Verificou-se que os produtos eram produzidos em condições precárias e por pessoal não capacitado.

Em 1990, na Colômbia, vários pacientes mortos em uma unidade Hospitalar após o uso de soluções dextrosalinas de grande volume.

4.4 O surgimento dos Órgãos Reguladores de Fabricantes de Medicamento e as Boas Práticas de Fabricação

Como visto, os laboratórios fabricantes apresentavam más condições de higiene, os processos de fabricação eram deficientes, não existiam controles e os equipamentos e procedimentos não eram validados.

Nesse contexto, foi necessário implantar medidas que solucionassem os problemas e evitassem a ocorrência de outros e a definição de autoridades sanitárias para proteger o consumidor.

Em 1963, os EUA foram o primeiro país a publicar uma norma que estabelecia requisitos especiais para a fabricação de medicamentos e que poderia ser considerada o início das intituladas GMP (Good Manufacturing Practices).

Nesse período, as GMP não eram obrigatórias, não tinham força nem efeito legal e apenas interpretavam a responsabilidade do farmacêutico com o medicamento. Em 1971 e 1978 foi modificada para atender aos avanços tecnológicos e científicos na área da indústria farmacêutica, ela foi denominada cGMP (Current Good Manufacturing Practices).

Em 1967 foi elaborado o primeiro rascunho do documento sobre Boas Práticas de Fabricação atendendo a solicitação da 20ª Assembléia da OMS pela Resolução WHA 20.34.

Submetido à 21ª Assembléia da OMS com o título de "Draft Requirements for Good Manufacturing Practices in the Manufacture and Quality Control of Drug and Pharmaceutical Specialities". O texto foi revisado e discutido em 1968 pelo Comitê

de Peritos da OMS em especificações para Preparados Farmacêuticos, publicado como anexo ao 22º Informe do Grupo de Peritos.

Em 1969 a 22ª Assembléia da OMS, pela Resolução WHA 22.50, recomendava a primeira versão do Esquema de Certificação da Qualidade dos Produtos Farmacêuticos, objeto de Comércio Internacional, sendo aceito o documento das BPF com parte integral do Esquema.

Em 1975, foram aprovados pela Resolução WHA 28.65 uma versão revisada do Esquema de Certificação e do documento das Boas Práticas de Fabricação o "Guide to good pharmaceutical manufacturing practice" (Guia de Boas Práticas de Produção Farmacêutica).

Em 1992 foi substituído pela "Bonne pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques" (Guia de Boas Práticas de Produção Farmacêutica) da CEE.

A partir de 1995, Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai, deveriam ter adotado a última versão preparada pelo 32º Comitê de Peritos, aceita pela Assembléia Mundial da OMS. Os fatos citados evidenciaram problemas de fabricação e controle que as indústrias deveriam corrigir, desenvolvendo procedimentos de fabricação e de Garantia da qualidade para cada produto fabricado e deveriam realizar um número suficiente de testes de controle para verificar se as operações de processamento, fabricação e embalagem permitiam alcançar os requisitos de qualidade.

As BPF envolvem a produção e o controle da qualidade do produto, que são importantes para a obtenção de medicamentos seguros, eficazes e confiáveis. Devem estabelecer o que deve ser feito para evitar que um medicamento seja produzido sem a qualidade requerida, mas não estabelecem o que deve ser feito, permitindo manter o seu caráter de vigência apesar dos avanços tecnológicos e científicos.

Cada país pode, de acordo com os seus recursos, adequar seus procedimentos para dar cumprimento às exigências das Boas Práticas de Fabricação.

4.5 A ANVISA e as Boas Práticas de Fabricação no Brasil

As justificativas do Governo Federal para criar as agências reguladoras são decorrentes de exigências sociais e políticas. Em função desta situação, houve uma diluição do papel da administração pública como fornecedor exclusivo ou principal

de serviços públicos e, simultaneamente, um processo, ainda em curso, de regular atividades produtivas de interesse público mediante o estímulo à competição e à inovação, atuando preferencialmente no gerenciamento de recursos e na função de controle.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. É uma autarquia sob regime especial, ou seja, uma agência reguladora caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira. A gestão da Anvisa é responsabilidade de uma Diretoria Colegiada, composta por cinco membros. Na estrutura da Administração Pública Federal, a Agência está vinculada ao Ministério da Saúde, sendo que este relacionamento é regulado por Contrato de Gestão.

A finalidade institucional da Agência é promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Além disso, a Agência exerce o controle de portos, aeroportos e fronteiras e a interlocução junto ao Ministério das Relações Exteriores e instituições estrangeiras para tratar de assuntos internacionais na área de vigilância sanitária.

Conforme Guia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), define-se como Revisão Periódica de Produto uma ferramenta de qualidade de grande utilidade, adotada há algum tempo pelas principais autoridades regulatórias do mundo.

A agência americana Food and Drug Administration (FDA) de regulamentação de alimentos e medicamentos exige a adoção desta ferramenta desde 1979. A agência européia European Medicines Agency (EMA) adotou essa ferramenta em 2006.

No Brasil, esses estudos foram iniciados em outubro de 2006, com a publicação dos Guias relacionados à Garantia da Qualidade. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sinalizava para a importância desse estudo e a importância de sua implantação.

No mês de abril de 2010, com a publicação da Resolução – RDC 17, a utilização desta ferramenta tornou-se obrigatória para o segmento farmacêutico.

Dessa forma passa a ser realizada para todos os medicamentos registrados pela ANVISA.

Em 2012 é lançado novo guia para orientação dessa atividade, dessa vez o conteúdo é baseado em referências internacionais e tem o objetivo de definir princípios e práticas que, embora não devem ser vistos como requisitos legais, são considerados aceitáveis.

A interpretação do conteúdo deste Guia e as possíveis ações decorrentes dessa interpretação são de inteira responsabilidade das empresas que o utilizam.

4.6. Caracterização das Revisões Periódicas

A Revisão Periódica de Produtos (RPP) é uma ferramenta que deve ser utilizada com o objetivo de verificar a consistência do processo de produção existente e determinar se há necessidade de revalidação desse processo, mudanças no processo de produção, nos controles de processo e nas especificações de produto, também identificar melhorias de produto e processo, ressaltando tendências e determinando se as especificações de matérias-primas estão adequadas

Os estudos de Revisão Periódica de Produtos podem também auxiliar na tomada de ações preventivas, ou seja, ações destinadas a eliminar a causa de um potencial desvio ou situação indesejada para evitar que ele realmente ocorra.

Além de ser uma ferramenta que permite verificar que cada lote de produto liberado durante o período de revisão cumpre com os requisitos do processo, que foi previamente validado, e com as especificações registradas. A revisão deve ter foco no processo e nos sistemas de qualidade, para demonstrar que produtos de qualidade são consistentemente fabricados.

A Revisão Periódica pode ser utilizada como parte de um sistema de melhoria contínua para identificar onde os esforços podem ser alocados de forma mais efetiva, contribuindo para redução de risco de resultados fora de especificação, riscos de reprocesso e recolhimentos e aumentar a produtividade.

A frequência da Revisão Periódica de Produtos deve considerar todos os lotes fabricados ou dispostos durante o período de tempo específico, geralmente, 12 meses. Se o número de lotes fabricados em um ano for inferior a 10 lotes, a empresa pode diminuir a frequência de elaboração das revisões periódicas.

A RPP deve contemplar os números dos lotes fabricados, incluindo lotes aprovados e rejeitados, as matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação desses lotes, os resultados de controles em processo e os resultados de análise do produto final, além da investigação de todos os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados e a respectiva investigação e todas as mudanças ocorridas relacionadas ao processo e aos métodos analíticos.

Para esse estudo a qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como sistema de ar, sistema de tratamento de água (água purificada e água deionizada), ar comprimido utilizados não são considerados essenciais.

A descrição sucinta de alguns aspectos importantes dos itens normalmente contidos em uma RPP são descritos a seguir.

Os estudos de RPP devem iniciar com uma Introdução; esse item deve descrever resumidamente informações do produto, considerando sua indicação de uso, suas apresentações de comercialização e prazo de validade.

Em seguida determinar o Período de avaliação que deve descrever o período a que se referem os dados históricos referentes ao produto em questão.

Descrever código de todas as apresentações (produto acabado e semi-acabado), a Fórmula Mestre do produto utilizada no período analisado, comentando as alterações e históricos.

Deve ser descrita a estrutura de embalagem do produto utilizada no período analisado, comentando as alterações e históricos e descrever o histórico da técnica de fabricação durante o período avaliado.

O processo produtivo deve ser demonstrado através de um fluxograma do processo referente às etapas de fabricação e demonstrar o fluxograma do processo referente à etapa de embalagem, listando todos os equipamentos utilizados no processo de fabricação e embalagem do produto, relacionando o número do relatório de qualificação de instalação e operação e o histórico dos métodos analíticos e especificações do produto no período avaliado pelo estudo.

O estudo deve conter uma lista dos lotes fabricados no período apontado, com rendimentos de Semi Acabado, Produto Acabado e datas de fabricação e validade. Deve ser feita uma análise gráfica de rendimento dos lotes de Semi Acabado e Produto Acabado e analisar os dados desses gráficos.

Outro ponto importante dessa análise se dá em relação às Matérias Primas e Materiais de Embalagem utilizados, sendo necessário avaliar sobre eventuais

alterações na fonte de Matérias Primas ou Materiais de Embalagens e suas especificações e a listagem de Matérias Primas, seus fornecedores e status de qualificação dos fornecedores.

Quanto as análises de Produtos Acabados devem ser feitas a junção de dados em forma de tabela constando os resultados de todos os testes realizados nos lotes de Produto Acabado e uma análise gráfica dos testes realizados. Para produtos com até 6 lotes será feito gráfico tipo linha para demonstrar os resultados com base nas especificações; para mais que 6 lotes serão feitos gráficos com bases estatísticas e nesse contexto que se insere esse trabalho.

Após a análise dos dados devem ser descritos o status da Validação de Processo, Validação de Limpeza e métodos analíticos desses estudos no período de a avaliação.

Outro item a ser considerado são os resultados de controle em processo de todos os lotes produzidos; para essa avaliação deve ser feita a junção de dados em forma de tabela constando os resultados de todos os testes analíticos e físicos de controle em processo realizados nos lotes de Semi Acabado e Produto Acabado e análises gráficas dos testes analíticos e físicos realizados.

Os desvios de Qualidade ocorridos no período de avaliação do estudo de RPP devem ser descritos, assim como as medidas corretivas e preventivas determinadas e as efetividades das ações.

O Reprocesso é a repetição de uma ou mais etapas que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote que não atende às especificações. Se ocorrerem Reprocessos, Recuperações de lotes, Retrabalhos e/ou Reprovações de lotes, deve-se relatar nos documentos, assim como os resultados analíticos e motivo desses.

Todas as mudanças ocorridas com o produto em estudo devem ter sido controladas por Controle de Mudanças; no estudo de RPP devem constar todas as mudanças realizadas no período da revisão, suas aprovações e implementações.

Os estudos de estabilidade avaliam a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico pelo uso de condições de estocagem durante o prazo de validade. Os dados obtidos podem ser usados para avaliar efeitos químicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições às condições fora daquelas estabelecidas no rótulo, como podem ocorrer durante o transporte. Os resultados dos estudos acelerados nem sempre são

indicativos de mudanças físicas. Os dados desse estudo de estabilidade são apresentados em casos que houverem alterações do produto.

A descrição das Reclamações e Reações Adversas referentes aos produtos avaliados, suas investigações, ações corretivas e preventivas realizadas e suas avaliações devem ser apresentados. Entende-se como Reações Adversas à Medicamento (RAM) qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. (ANVISA, 2011)

Deve-se listar e analisar de forma gráfica as devoluções ocorridas no período da revisão, suas causas, investigações e ações tomadas. Assim como a descrição de qualquer Recolhimento de produto, suas razões, investigações e ações tomadas.

O estudo deve conter os contratos de terceirização e acordos técnicos firmados pela empresa que tenham partes envolvidas na fabricação do produto em revisão. Avaliar se estão atualizados, se estão sendo cumpridos e se estão dentro das BPF.

Ao final de toda a compilação de dados deve ser feita uma análise e conclusão indicando que não há anormalidades após avaliação dos dados e confirma que o processo desempenha conforme validado.

4.7. Gráficos estatísticos para análise de processo

Os gráficos auxiliam para análise e entendimento de um conjunto de dados relevante ao seu objetivo de estudo e seu uso frequente se dá pelo seu apelo visual.

Os gráficos são utilizados com diferentes finalidades, como buscar padrões e relações, confirmar ou não expectativas ou suposições em relação aos dados e apresentar resultados de forma fácil.

No estudo de uma variável, é importante conhecer o comportamento dessa variável; para esse estudo usaremos gráficos para variáveis quantitativas contínuas, o histograma.

O histograma é um gráfico de barras contíguas onde as bases correspondem aos intervalos de classes e a área dos retângulos conforme a frequência de cada classe. Nesse caso pode se usar tanto a frequência absoluta ou a frequência relativa. Quanto maior a frequência de uma determinada classe maior será a altura do seu retângulo. Dessa forma, a área total do histograma deve ser igual a 1.

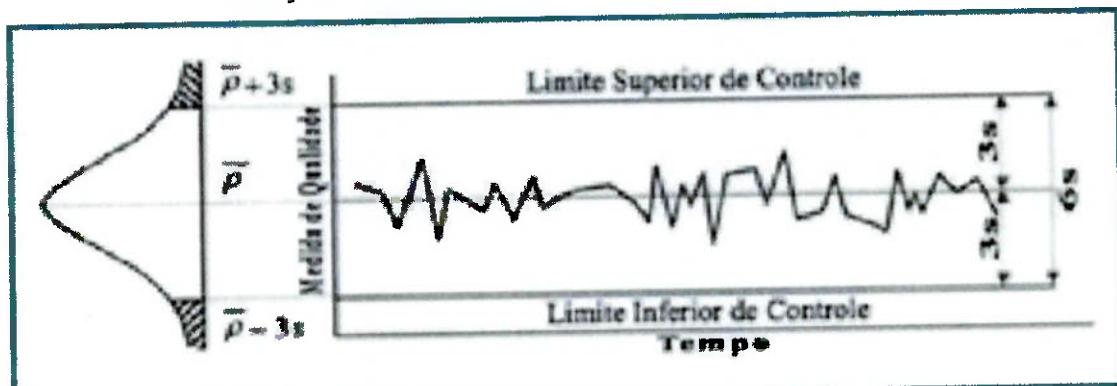
O Controle Estatístico do Processo (CEP) é uma ferramenta muito difundida na área de qualidade e o objetivo é aprimorar e controlar o processo produtivo por meio da identificação das diferentes fontes de variabilidade do processo.

O CEP é um método quantitativo para monitorar os processos repetitivos. Desta forma, pode estabelecer a média da amostra (Sample Mean), ou seja, a média histórica dos dados e, logo após, pode-se definir o limite superior de controle (USL) e o limite inferior de controle (LSL). O USL e o LSL são a soma e a diferença, respectivamente, da média histórica e os desvios-padrão.

Quando um processo está sob controle, o gráfico de distribuição característico de qualidade do conjunto dos itens produzidos possui distribuição normal. Quando a variabilidade não é normal, ou seja se torna anormal, as amostras indicam que o processo se modificou e ficou fora dos controles.

Um processo sob controle não possui pontos fora dos limites, conforme a Ilustração 01 amostra.

Ilustração 01: Exemplo de Processo sob Controle



Fonte: Ruthes, Sidarto, Ceretta, Paulo S. e Sonza, Igor B., 2006

Um processo deve estar tanto sob controle como dentro das tolerâncias determinadas e especificadas como máximas e mínimas.

Para isso, uma forma de verificar se o processo está sob controle é através do uso do Coeficiente de Capabilidade de Processo (C_p).

O coeficiente de capabilidade é a razão do intervalo de tolerância ($LTS - LTI$) pela faixa característica do processo (6σ , onde “sigma” é o desvio-padrão), e pode ser calculada utilizando a Equação mostrada conforme Ilustração 02.

Ilustração 02: Cálculo Coeficiente de Capabilidade

$$C_p = \frac{LTS - LTI}{6\sigma}$$

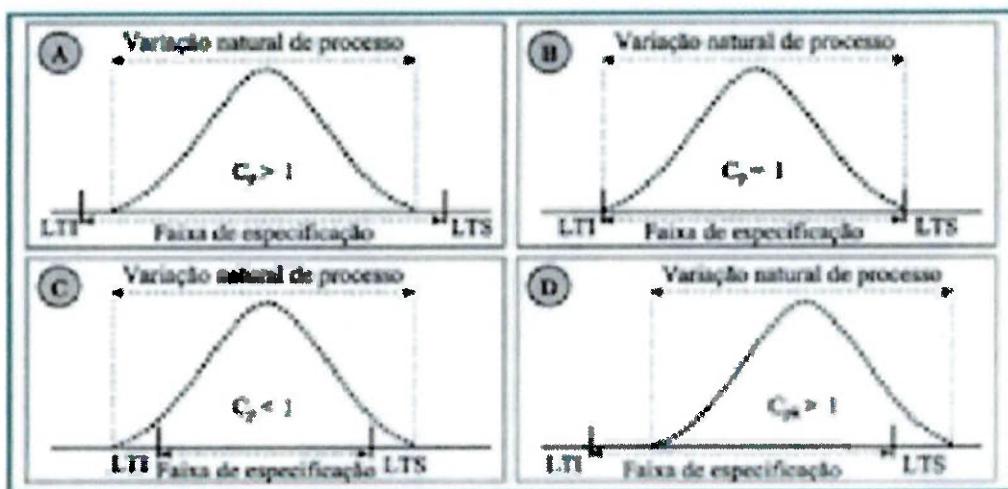
Fonte: Ruthes, Sidarta, Ceretta, Paulo S. e Sonza, Igor B., 2006

O Coeficiente de capabilidade é dado pela razão entre a faixa de especificação e a variação “natural” do processo, isto é 3 vezes o desvio-padrão, considerando a ausência de causas especiais.

Existe uma distinção entre os limites de especificação ou tolerância e os limites de controle. Os limites de especificação representam aquilo que se exige no processo para que o produto possa atender a finalidade para qual é desejado. Já os limites de controle resultam do processo de fabricação empregado e refletem aquilo que o processo é capaz de realizar.

Uma distribuição normal com C_p maior que 1 é considerada indicativa de que o processo é “capaz”, e quando C_p menor que 1, indica que o processo é incapaz, conforme demonstra os gráficos (A) e (C) expostos na Ilustração 03.

Ilustração 03: Capabilidade do Processo



Fonte: Ruthes, Sidarta, Ceretta, Paulo S. e Sonza, Igor B., 2006

A simples medida de C_p pressupõe que a média da variação do processo está no ponto médio da faixa de especificação. Porém, com frequência, a média do processo tende ao limite de tolerância superior (LTS) ou para o limite de tolerância inferior (LTI), conforme gráfico (D) da Ilustração 03.

Considerando um processo cujo produto deva atender a um cliente que exige que um determinado item de controle fique dentro do intervalo (LSE, LIE), as condições operacionais do processo podem ser estabelecidas segundo diferentes critérios.

Tabela 01: Classificação do processo com respeito a sua capacidade

CLASIFICAÇÃO	VALOR DE Cpk
Capaz / Satisfatório	$> ou = 1,33$
Razoavelmente Capaz / Satisfatório	$1 < ou = Cpk < ou = 1,33$
Incapaz/ Insatisfatório	<1

Fonte: Ruthes, Sidarta, Ceretta, Paulo S. e Sonza, Igor B., 2006

4.8. Teste físico-químicos para determinação do produtos

A qualidade do produtos pode ser determinada pela aceitação aos critérios de aceitação estabelecidos para esse produto. Os testes devem possuir uma finalidade e devem ser validados quanto a robustez e confiança de seu resultados a sequência a seguir apresenta os testes utilizados para determinação da qualidade do produto Monocordil 20 e 40 mg.

4.8.1. Peso Médio

Pesar individualmente 20 unidades de cada forma farmacêutica, para o início de processo ou nova liberação da linha, proceder conforme Procedimento Operacional Padrão de Controle em Processo – Compressão/Controle em Processo – Encapsulamento e imprimir a lista de resultados e anexar os resultados impresso do

Como critério, não pode-se tolerar mais que duas unidades fora dos limites especificados na tabela 02 “Variação de Peso em Formas Farmacêuticas”, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Tabela 02: Variação de Peso em Formas Farmacêuticas

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação (Controle em Processo)	Limites de variação (Controle Final)
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos sublinguais	80 mg ou menos	+/- 5,0%	+/- 10,0%
	Mais que 80 mg e menos que 250 mg	+/- 3,75%	+/- 7,5%
	250 mg ou mais	+/- 2,5%	+/- 5,0%

Tabela 02: Variação de Peso em Formas Farmacêuticas (Continuação)

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação (Controle em Processo)	Limites de variação (Controle Final)
Cápsulas duras e moles	menos que 300 mg	+/- 7,5%	+/- 10,0%
	300 mg ou mais	+/- 7,5%	+/- 7,5%
Liofilizados	Mais que 40 mg*	+/- 5,0%	+/- 10,0%

Fonte: Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010

4.8.2. Dureza

A dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial.

Para o teste separar 25 unidades de comprimidos, caso seja o primeiro teste, e 10 unidades para os demais testes de controle em processo, para início de processo ou nova liberação de linha proceder conforme POP de Controle em Processo – Compressão.

Acomodar cada comprimido individualmente no compartimento apropriado do Durômetro através de uma pinça e efetuar a dureza. Para comprimido com sulco realizar a dureza do comprimido com sulco sempre voltado para a face superior, manter o sulco na posição horizontal.

Para comprimido com sulco e gravação realizar a dureza do comprimido com sulco/gravação sempre voltado para a face superior, manter o sulco na posição horizontal. Quando algum comprimido se apresentar com gravação na face inferior e gravação e sulco na face superior, manter o sulco na posição horizontal.

Para comprimido com 2 sulcos ou bisulcado, realizar a dureza do comprimido com sulco sempre voltado para a face superior, manter o sulco na posição horizontal.

4.8.3. Umidade

Para o teste de umidade aguardar a secagem do produto após manipulação por via úmida e com o auxílio de uma espátula aço inox, retirar uma pequena amostra do granulado, amostrar três bandejas diferentes de cada um dos lados da estufa, uma bandeja da parte superior, uma do meio e uma da parte inferior.

Após a amostragem, fechar as portas da estufa e recolher a amostra em um cadiinho.

Uniformizar o granulado amostrado com o auxílio do pistilo e colocar aproximadamente 5g da amostra na balança de infra-vermelho, proceder o teste e registrar os resultados.

4.8.4. Friabilidade

A Friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica.

Pesar 10 ou 20 comprimidos, caso o peso médio for igual ou inferior a 650,0 mg, utilizar 20 comprimidos e se o peso médio for superior a 650,0 mg, utilizar 10 comprimidos e imprimir o resultado dessa pesagem.

Introduzir os comprimidos no friabilômetro e submeter a ação do mesmo com movimentação radial e queda dos mesmos por 4 minutos de ação do aparelho, retirar os comprimidos.

Remover o resíduo de poeira, colocando os comprimidos em uma peneira e pesar os comprimidos novamente, a diferença entre o peso inicial e o final, representa a friabilidade em função da porcentagem de pó perdido.

4.8.5. Desintegração

A Desintegração é o estado no qual nenhum resíduo da unidade (comprimido, drágea ou cápsula), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsula, permanece na tela metálica do equipamento de desintegração.

Para o teste deve-se utilizar água purificada a 37°C +/- 1°C, como líquido de imersão, a menos que outro fluido seja especificado na farmacopéia.

Em seguida ajustar o intervalo de tempo no equipamento de desintegração, de acordo com a farmacopéia. O limite de tempo estabelecido como critério geral para o teste de desintegração de comprimidos é de 30 minutos.

Colocar 1 comprimido em cada um dos seis tubos da cesta e adicionar um disco cilíndrico (com a marca "V" voltada para cima) a cada tubo, e acionar o aparelho.

Se os comprimidos não se desintegrarem devido à aderência aos discos, repetir o teste com seis outras unidades, omitindo os discos. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados.

Durante o processo de desintegração observar o material em todos os tubos. Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados e registrar o tempo real de desintegração, não podendo ultrapassar o tempo especificado.

O volume do líquido de imersão deverá ser suficiente para que, ao atingir o ponto mais alto do percurso, a parte inferior da cesta fique, no mínimo, a 25 mm abaixo da superfície do líquido, e que o ponto mais baixo fique, no mínimo a 25 mm do fundo do béquer. Adicionar no béquer no mínimo 700 mL em volume de líquido de imersão para a realização do teste de desintegração.

4.8.6. Uniformidade

O método de Uniformidade de Conteúdo para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. O método de Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos, conforme tabela 03.

Tabela 03 – Aplicação do método de *Uniformidade de Conteúdo* (UC) ou de *Variação de peso* (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			≥ 25 mg e ≥ 25 %	< 25 mg ou < 25 %
Comprimidos	Não revestido	—	VP	UC
	Revestido	Filme	VP	UC
		Outros	UC	UC
		—		

Tabela 03 – Aplicação do método de *Uniformidade de Conteúdo* (UC) ou de *Variação de peso* (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco. (Continuação)

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			≥ 25 mg e ≥ 25 %	< 25 mg ou < 25 %
Cápsulas	Dura	—	VP	UC
	Mole	Suspensão, emulsão ou gel	UC	UC
	—	Solução	VP	VP
Sólidos acondicionados em recipientes para dose única	Componente único	—	VP	VP
	Múltiplos componentes	Solução liofilizada no recipiente final	VP	VP
	—	Outros	UC	UC
Comprimidos	Não revestido	—	VP	UC
	Revestido	Filme	VP	UC
	—	Outros	UC	UC
Soluções acondicionadas em recipientes para dose única	—	—	VP	VP
Outros	—	—	UC	UC

Fonte: Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010

O método de Variação de peso pode ser aplicado às formas farmacêuticas sólidas, cápsulas duras, comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, contendo 25 mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula; exceto que a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de Uniformidade de Conteúdo.

O método de Uniformidade de Conteúdo é exigido para todas as formas farmacêuticas que não atendem às condições especificadas para aplicação do método de Variação de Peso.

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de uniformidade de conteúdo separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme

descrito para as formas farmacêuticas indicadas. Quando a quantidade de componente ativo de uma dose unitária for diferente do especificado no doseamento, fazer os ajustes de diluição das soluções e/ou o volume das alíquotas de modo a obter a concentração do componente ativo na solução final semelhante à do doseamento. No caso de doseamento por titulação, utilizar titulante com concentração diferente, se necessário, para consumo de volume adequado de titulante.

Pesar quantidade de unidades do produto suficiente para efetuar o doseamento e o procedimento especial do teste de uniformidade de conteúdo apresentados na monografia individual. Reduzir os comprimidos a pó fino (ou misturar os conteúdos das cápsulas, soluções, suspensões, emulsões, géis ou sólidos em recipientes para dose única) para obter mistura homogênea. Se não for possível obter mistura homogênea desta forma, usar solventes apropriados ou outros procedimentos para obter solução contendo o fármaco. Empregar alíquotas apropriadas desta solução para os ensaios especificados.

Analisar, separadamente, porções da amostra, medidas com precisão.

Calcular a quantidade de fármaco por peso médio utilizando os resultados obtidos pelo procedimento de doseamento e pelo procedimento especial.

Calcular o fator de correção (F) segundo a equação:

$$F = D/E$$

Onde D é quantidade do componente ativo por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo procedimento de doseamento e E é a quantidade do componente ativo por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo procedimento especial.

Se $(100|D - E|)/D$ for superior a 10, não é válido o uso de F e se F estiver entre 0, 970 e 1,030, não há necessidade de correção.

4.8.7. Dissolução

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas.

Montar e verificar a aparelhagem a fim de reduzir, ao mínimo, fatores que alterem significativamente a hidrodinâmica do sistema.

Adicionar o volume medido do meio de dissolução especificado na farmacopéia para o produto, convenientemente desgaseificado, caso necessário, ao recipiente da aparelhagem de dissolução.

Manter a temperatura do meio a 37°C +/- 0,5°C, retirando o termômetro antes de iniciar a agitação.

Observar a formação de bolhas na superfície das amostras, quando em contato com o meio de dissolução, verificar sua influência no resultado e iniciar imediatamente a agitação, conforme velocidade pré-fixada.

Em intervalos de tempo especificados, retirar alíquota para análise da região intermédia entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto ou pás, a não menos que 1 cm da parede interna do recipiente e durante a retirada da alíquota, manter a agitação.

Filtrar imediatamente as amostras, caso não esteja utilizando filtros acoplados ao sistema de amostragem. Os filtros empregados devem ser inertes, não adsorver porção significativa do fármaco e possuir porosidade adequada.

Após filtração e diluição da alíquota, a quantificação do fármaco é efetuada mediante a técnica indicada.

5. APRESENTAÇÃO DO ESTUDO

5.1. Caracterização da Organização

Os Laboratórios Baldacci Ltda iniciaram sua carreira ao inaugurar a Farmácia Baldacci que, até hoje, funciona em Pisa, na Itália.

Em 1904 foi fundada na mesma cidade, a matriz dos Laboratórios Baldacci, uma das primeiras indústrias farmacêuticas da Itália. Formou então a sua equipe, recrutando nas universidades uma verdadeira elite de cientistas italianos, dando início a um notável programa de pesquisas científicas.

As primeiras fórmulas, fruto desse intenso trabalho científico, surgiram somente quatro anos depois. Em 1908, em razão da preocupação dos cientistas de Baldacci de que os novos produtos só fossem colocados no mercado após experimentações científicas realizadas dentro do mais alto critério.

Foi criado um centro de Fisiologia-farmacologia destinado ao estudo dos produtos em sua fase clínica final. Esse centro foi amparado por uma famosa biblioteca, cuja existência atual é fruto de persistência e muito trabalho. A coleção precisou ser reconstruída por duas vezes: após a Segunda Guerra Mundial, depois de bombardeios que a destruíram, e por conta dos sérios danos gerados pela grande inundação de 1949.

Neste ano, na Rua Pedro de Toledo na cidade de São Paulo foi fundada a filial Brasil.

Valentino Baldacci administrou a companhia até o seu falecimento, em 1952. Seu filho, o médico e professor Ugo Baldacci, assumiu a companhia, depois de muito se dedicar ao Instituto de Pesquisa Científica. Quando faleceu, em 1993, foi substituído por seu filho Massimo Baldacci, também médico.

Para homenagear seu fundador, foi criada, em 1953, a Fundação Valentino Baldacci, para promover e amparar a pesquisa científica, nos campos da química e biologia. Graças à toda seriedade científica, os Laboratórios Baldacci tornaram-se uma das mais importantes e respeitadas companhias do setor, na Europa e no Brasil.

Em 1994, foi completada e colocada no mercado a forma sublingual do mononitrato – 5 de isossorbida (MONOCORDIL SUBLINGUAL), fruto do trabalho conjunto dos departamentos Médico e de Desenvolvimento de Produtos, responsáveis por novos lançamentos e pela melhoria contínua das suas áreas de produção.

Hoje, com cerca de 300 funcionários, a empresa atua em todo o território nacional, com representantes que levam à classe médica informações sobre os produtos e a atuação dos distribuidores junto à rede de farmácias. A linha de produtos Baldacci é composta por medicamentos para várias especialidades, com destaque para a área cardiológica.

5.2. Caracterização dos produtos a serem avaliados

Monocordil 20 mg e 40mg comprimidos pertence à classe terapêutica antiarrítmica, sendo indicado para terapia de ataque e manutenção na insuficiência coronária, tratamento e profilaxia de angina de esforço (angina secundária, angina estável ou angina crônica), angina de repouso (angina primária, angina instável, angina de Prinzmetal ou angina vasoespástica) e angina pós infarto, terapia de ataque e de manutenção na insuficiência cardíaca aguda ou crônica, em associação aos cardiotônicos, diuréticos e também aos inibidores da enzima conversora e durante a ocorrência de crises de angina ou em situações que possam desencadeá-las.

Monocordil 20 e 40mg comprimidos tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação. Recomenda-se que o seu armazenamento seja feito evitando calor excessivo (15 à 30°C), protegendo da umidade e da luz.

A Embalagem primária é constituída por blister gravado com número de lote e validade do produto com 15 alvéolos de PVC e alumínio impresso.

A Embalagem secundária é composta por cartucho gravado com o número do lote, data de fabricação e validade contendo dois blísteres e uma bula, lacrado com selo de garantia.

Ilustração 04 – Fluxograma de Fabricação do produto Monocordil 20 e 40 mg

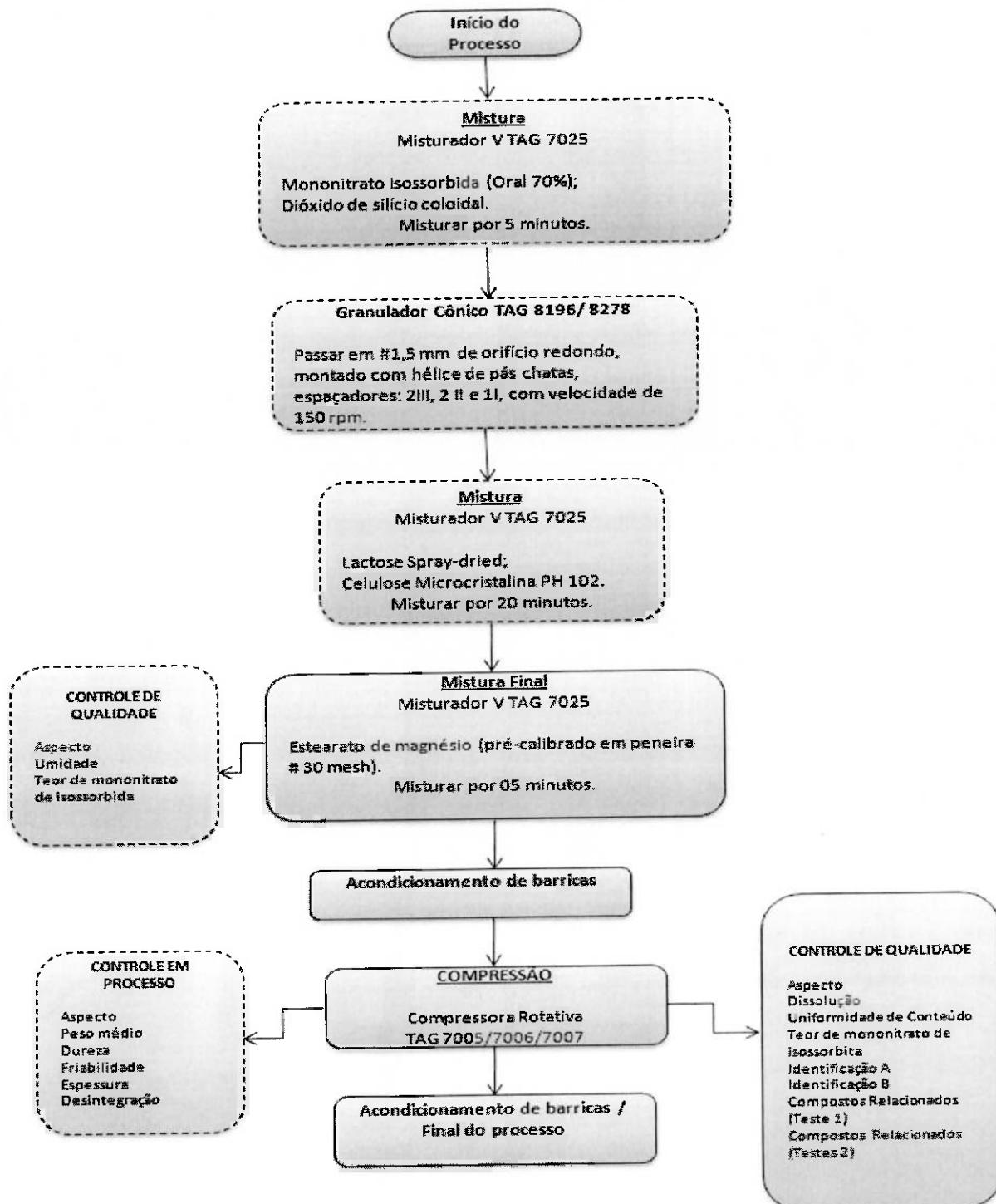
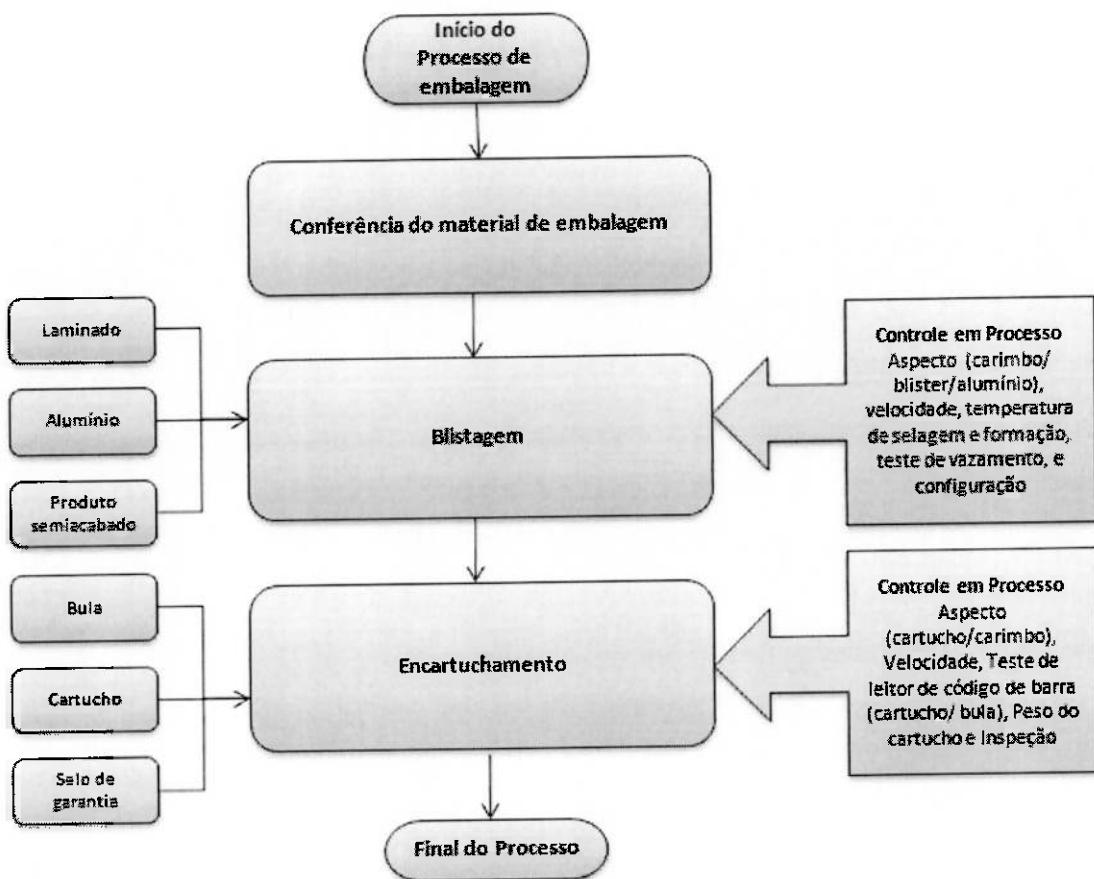


Ilustração 05 – Fluxograma de Embalagem do produto Monocordil 20 e 40 mg



5.3 Estudo de Revisão Periódica do produto Monocordil 20mg

Nesta Revisão Periódica de Produto, foram inclusos todos os dados históricos disponíveis referentes aos lotes de Monocordil 20mg comprimidos produzidos no ano de 2013; no período avaliado foram produzidos 76 lotes.

Foram avaliados se ocorreram revisões das técnicas de fabricação e embalagem do produto Monocordil 20mg 20 comprimidos e verificou-se que não existiram revisões que alteraram a fabricação do produto.

A tabela 01 foi elaborada para avaliar os equipamentos envolvidos nesse processo e não foram verificados alterações dos mesmos.

Tabela 04 – Equipamentos utilizados no processo de Monocordil 20 mg

ETAPA DE UTILIZAÇÃO	EQUIPAMENTO	TAG	RQI/RQO	VERSÃO RQI/RQO
Manipulação	Misturador em v	519-05-B	069	01-01/2013
	Granulador cônico	8196	048	03-10/2013
	Granulador cônico	8278	37	03-08/2013
Compressão	Compressor	7005	013	04-09/2011
	Compressor	7006	005	06-05/2013
	Compressor	7007	014	05-04/2013
Embalagem	Aplicador de lacre Willet	1019	36	04-11/2001
	Aplicador de lacre Willet	1017	35	04-11/2011
	Emblistadeira Uhmann 1	520-26-A	6	04-08/2013
	Encartuchadeira Flexcart 1	520-28-A	8	04-08/2013
	Leitor de códigos de barras bulas Flex 1	8162	52	01-01/2011
	Leitor de códigos de barras cartuchos Flex 1	8275	50	01-01/2011
	Sistema de visão Pollux 1	8159	27	04-05/2013
	Empilhador de blister	520-51-A	100005	01-06/2001
	Codificadoras Laser para Blister	520-26-A-XR01 520-27-A-XR01	57	01-06/2001
	Codificadoras Laser para Cartuchos	520-28-A-XR01 520-29-A-XR01 520-30-C	58	01-06/2001
	Balanças contínuas Garvens	1014	38	02-01/2011

Durante o período avaliado, o método do produto MPR-0043 não sofreu alteração; já a especificação do produto foi revisada para adequação da referência bibliográfica conforme farmacopeia vigente USP35/NF30.

Tabela 05 – Lotes de Monocordil 20 mg Produzido em 2013

LOTE	DATA DE FABRICAÇÃO	DATA DE VALIDADE	RENDIMENTO FABRICAÇÃO ($\leq 95,00\%$)	RENDIMENTO FABRICAÇÃO ($\leq 93,00\%$)	STATUS
CR45	30/11/2012	30/11/2014	99,15%	98,81%	APROVADO
CR48	30/11/2012	30/11/2014	99,12%	98,86%	APROVADO
CR51	30/11/2012	30/11/2014	99,12%	99,30%	APROVADO
CR53	30/11/2012	30/11/2014	98,85%	98,51%	APROVADO
CR61	30/12/2012	30/12/2004	98,75%	98,92%	APROVADO
CR67	30/12/2012	30/12/2004	99,23%	99,11%	APROVADO
CR69	30/12/2012	30/12/2004	98,56%	98,85%	APROVADO
CR72	30/12/2012	30/12/2004	99,37%	99,17%	APROVADO
CR76	30/01/2013	30/01/2015	98,59%	99,36%	APROVADO
CR78	30/01/2013	30/01/2015	98,49%	99,14%	APROVADO
CR92	30/01/2013	30/01/2015	98,50%	99,23%	APROVADO
CR93	30/01/2013	30/01/2015	98,87%	99,40%	APROVADO
CR96	28/02/2013	28/02/2015	97,90%	98,72%	APROVADO
CR98	28/02/2013	28/02/2015	98,94%	97,53%	APROVADO
CR99	28/02/2013	28/02/2015	99,34%	98,21%	APROVADO
CS22	28/02/2013	28/02/2015	98,93%	98,05%	APROVADO
CS23	30/03/2013	30/03/2015	98,65%	98,70%	APROVADO
CS24	30/03/2013	30/03/2015	98,60%	98,70%	APROVADO
CS25	30/03/2013	30/03/2015	98,41%	98,90%	APROVADO
CS26	30/03/2013	30/03/2015	98,58%	98,73%	APROVADO
CS27	30/03/2013	30/03/2015	98,65%	98,76%	APROVADO
CS29	30/04/2013	30/04/2015	99,06%	99,07%	APROVADO
CS30	30/04/2013	30/04/2015	98,97%	98,82%	APROVADO
CS69	30/04/2013	30/04/2015	98,40%	98,76%	APROVADO
CS70	30/04/2013	30/04/2015	98,75%	99,00%	APROVADO
CS76	30/04/2013	30/04/2015	99,04%	98,70%	APROVADO
CS83	30/04/2013	30/04/2015	99,20%	98,21%	APROVADO
CT01	30/04/2013	30/04/2015	98,63%	96,98%	APROVADO
CT05	30/04/2013	30/04/2015	98,84%	97,67%	APROVADO
CT07	30/04/2013	30/04/2015	99,24%	97,74%	APROVADO

Tabela 05 – Lotes de Monocordil 20 mg Produzido em 2013 (CONTINUAÇÃO)

LOTE	DATA DE FABRICAÇÃO	DATA DE VALIDADE	RENDIMENTO FABRIAÇÃO ($\leq 95,00\%$)	RENDIMENTO FABRIAÇÃO ($\leq 93,00\%$)	STATUS
CT12	30/04/2013	30/04/2015	98,63%	99,24%	APROVADO
CT33	30/04/2013	30/04/2015	98,99%	97,90%	APROVADO
CS53	30/04/2013	30/04/2015	98,52%	98,97%	APROVADO
CU15	30/07/2013	30/07/2015	98,59%	98,40%	APROVADO
CU16	30/07/2013	30/07/2015	99,00%	98,50%	APROVADO
CU10	30/07/2013	30/07/2015	98,57%	97,86%	APROVADO
CU13	30/07/2013	30/07/2015	98,64%	98,77%	APROVADO
CU17	30/07/2013	30/07/2015	99,41%	98,49%	APROVADO
CU38	30/08/2013	30/08/2015	98,82%	98,58%	APROVADO
CU40	30/08/2013	30/08/2015	98,73%	99,05%	APROVADO
CU42	30/08/2013	30/08/2015	99,18%	98,86%	APROVADO
CU45	30/08/2013	30/08/2015	98,90%	98,20%	APROVADO
CU51	30/08/2013	30/08/2015	99,05%	97,39%	APROVADO
CU75	30/08/2013	30/08/2015	98,98%	98,43%	APROVADO
CT76	30/08/2013	30/08/2015	99,19%	97,77%	APROVADO
CU82	30/08/2013	30/08/2015	99,06%	98,90%	APROVADO
CU83	30/08/2013	30/08/2015	99,46%	98,33%	APROVADO
CU85	30/08/2013	30/08/2015	99,38%	98,58%	APROVADO
CU87	30/08/2013	30/08/2015	99,06%	99,27%	APROVADO
CU92	30/08/2013	30/08/2015	98,80%	98,95%	APROVADO
CU93	30/08/2013	30/08/2015	99,09%	99,32%	APROVADO
CV77	30/10/2013	30/10/2015	99,05%	97,50%	APROVADO
CV79	30/10/2013	30/10/2015	98,51%	98,33%	APROVADO
CV81	30/10/2013	30/10/2015	98,80%	99,36%	APROVADO
CV94	30/10/2013	30/10/2015	98,56%	98,98%	APROVADO
CV96	30/10/2013	30/10/2015	98,89%	98,98%	APROVADO
CW57	30/11/2013	30/11/2015	98,70%	98,73%	APROVADO
CV97	30/11/2013	30/11/2015	99,06%	98,58%	APROVADO
CW05	30/11/2013	30/11/2015	99,03%	98,95%	APROVADO
CW08	30/11/2013	30/11/2015	99,23%	98,56%	APROVADO
CW09	30/11/2013	30/11/2015	99,18%	98,94%	APROVADO
CW10	30/11/2013	30/11/2015	99,09%	98,78%	APROVADO
CW11	30/11/2013	30/11/2015	99,15%	98,98%	APROVADO
CW12	30/11/2013	30/11/2015	98,91%	98,78%	APROVADO
CW16	30/11/2013	30/11/2015	99,28%	98,44%	APROVADO

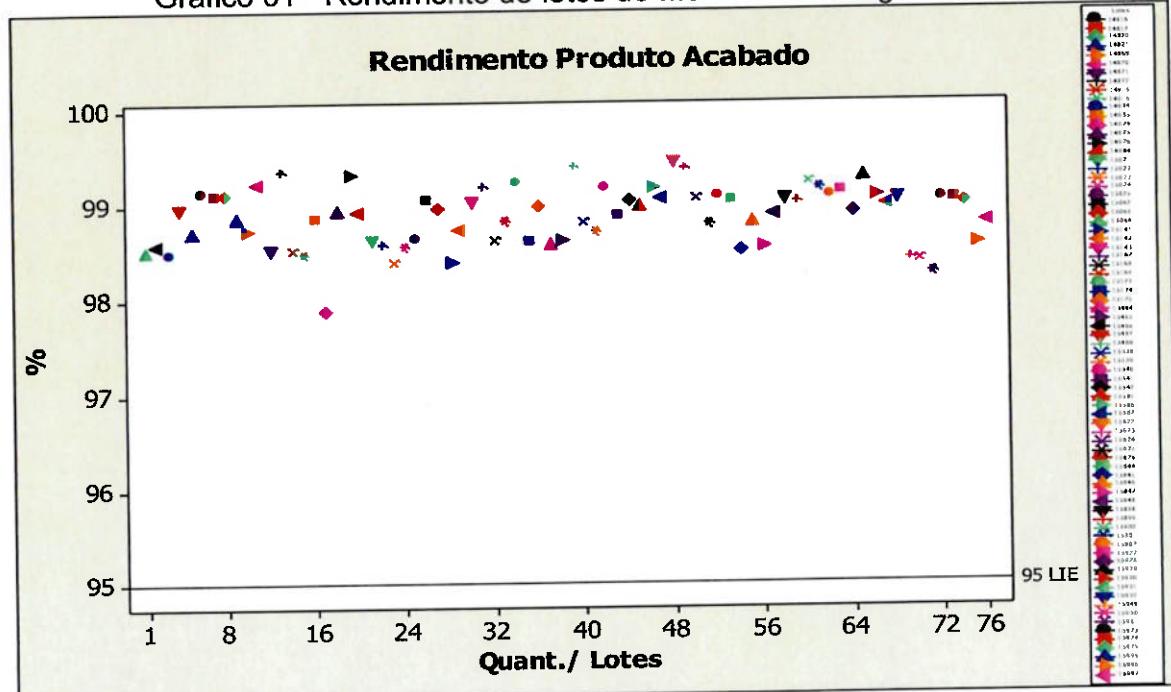
Tabela 05 – Lotes de Monocordil 20 mg Produzido em 2013 (CONTINUAÇÃO)

LOTE	DATA DE FABRICAÇÃO	DATA DE VALIDADE	RENDIMENTO FABRIAÇÃO ($\leq 95,00\%$)	RENDIMENTO FABRIAÇÃO ($\leq 93,00\%$)	STATUS
CW17	30/11/2013	30/11/2015	99,08%	98,61%	APROVADO
CW18	30/11/2013	30/11/2015	98,88%	98,91%	APROVADO
CW21	30/11/2013	30/11/2015	99,06%	99,01%	APROVADO
CW28	30/11/2013	30/11/2015	98,42%	99,16%	APROVADO
CW29	30/11/2013	30/11/2015	98,40%	98,99%	APROVADO
CW46	30/11/2013	30/11/2015	98,28%	98,00%	APROVADO
CW47	30/11/2013	30/11/2015	99,05%	98,61%	APROVADO
CW49	30/11/2013	30/11/2015	99,05%	98,22%	APROVADO
CW48	30/11/2013	30/11/2015	99,01%	97,78%	APROVADO
CW70	30/11/2013	30/11/2015	98,57%	97,34%	APROVADO
CW71	30/11/2013	30/11/2015	98,80%	98,88%	APROVADO

Fonte: O Autor

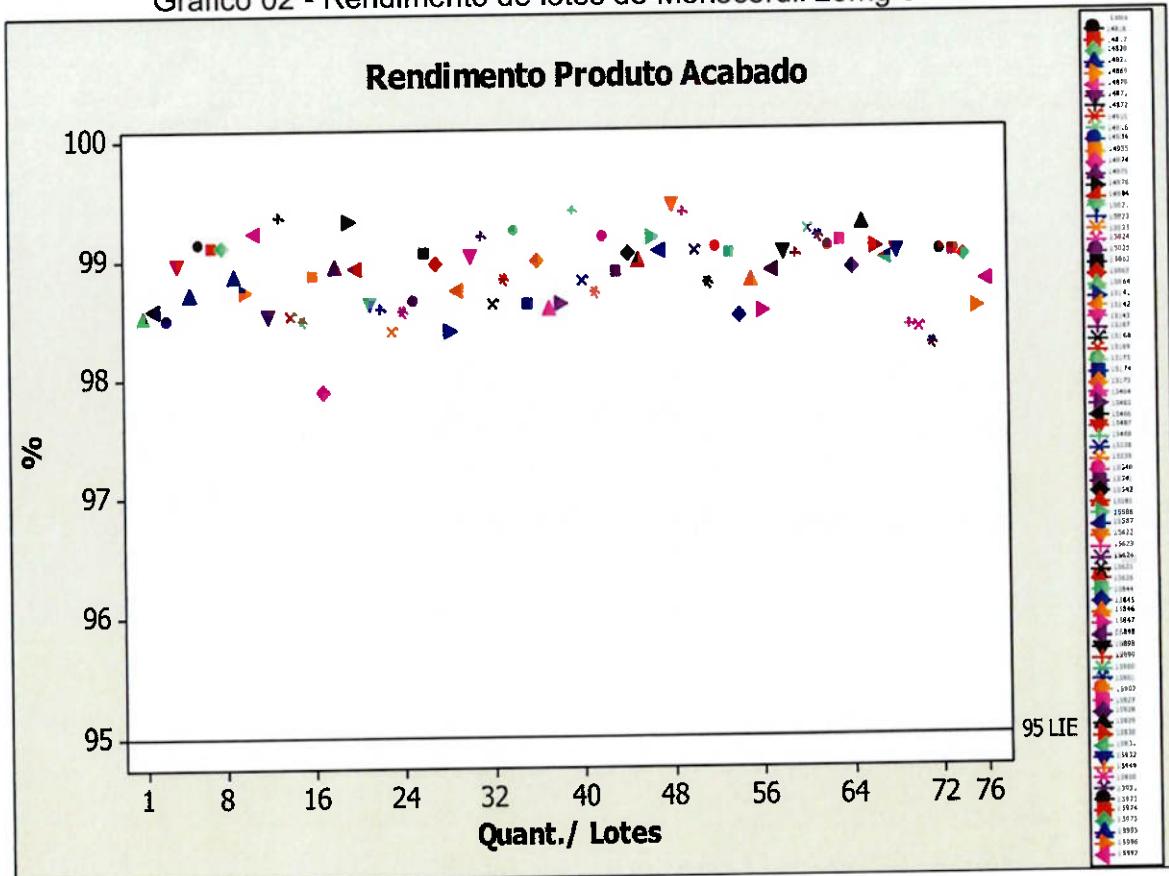
Os gráficos 01 e 02 apresentam os rendimentos dos lotes de produzido em 2013. Todos apresentaram resultados acima do critério de aceitação de 95 e 97%, respectivamente.

Gráfico 01 - Rendimento de lotes de Monocordil 20mg em 2013



Fonte: O Autor

Gráfico 02 - Rendimento de lotes de Monocordil 20mg em 2013



Fonte: O Autor

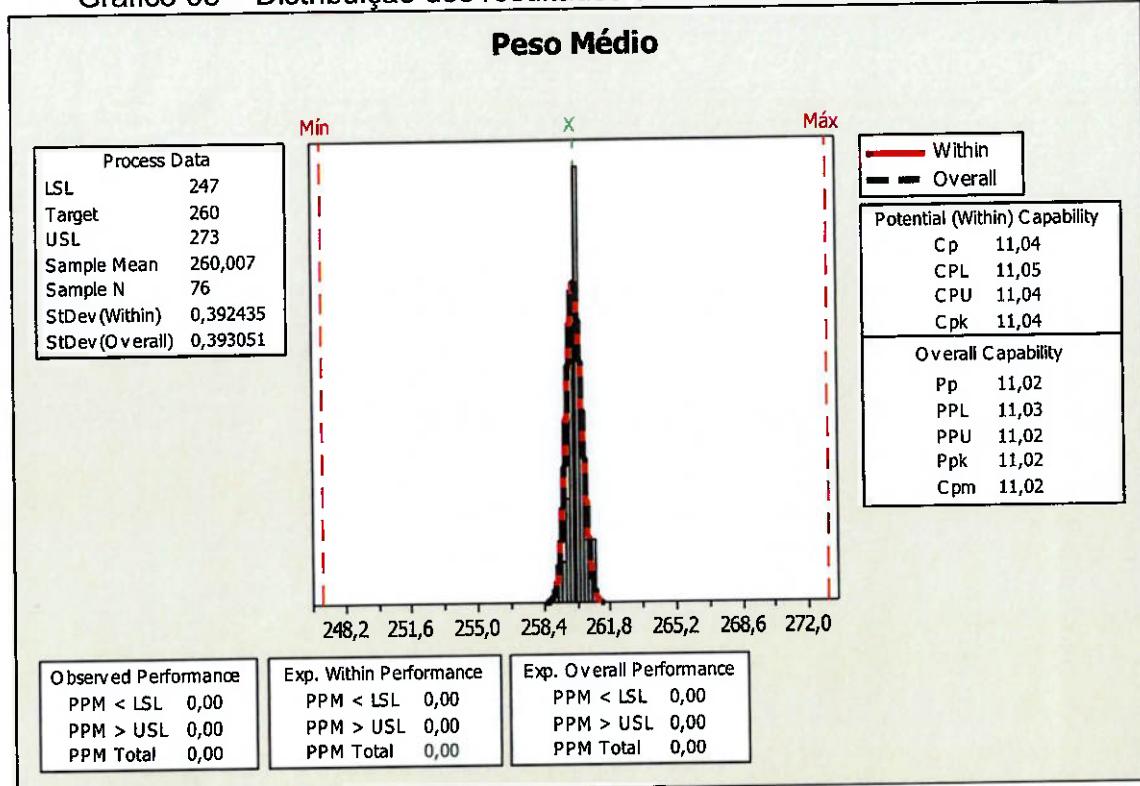
Foram avaliadas as matérias primas e materiais de embalagem utilizados no produto acabado e verificou-se que todos os fornecedores estão certificados e atendem às necessidades de qualidade proposta pela empresa; verificou-se também que não ocorreram alterações de fornecedor de matéria-prima e material de embalagem.

Foram avaliados os resultados de Controle em Processo de todos os lotes fabricados; os mesmos estão apresentados a seguir.

O teste de Aspecto é a avaliação das características físicas do produto e todos os resultados apresentaram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

O peso médio é o teste que avalia o peso do produto. A distribuição dos resultados segue um distribuição normal e o Cp do processo é superior a 1,3 configurando um processo estável para esse parâmetro. Todos os resultados de peso médio encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados, conforme gráfico 03.

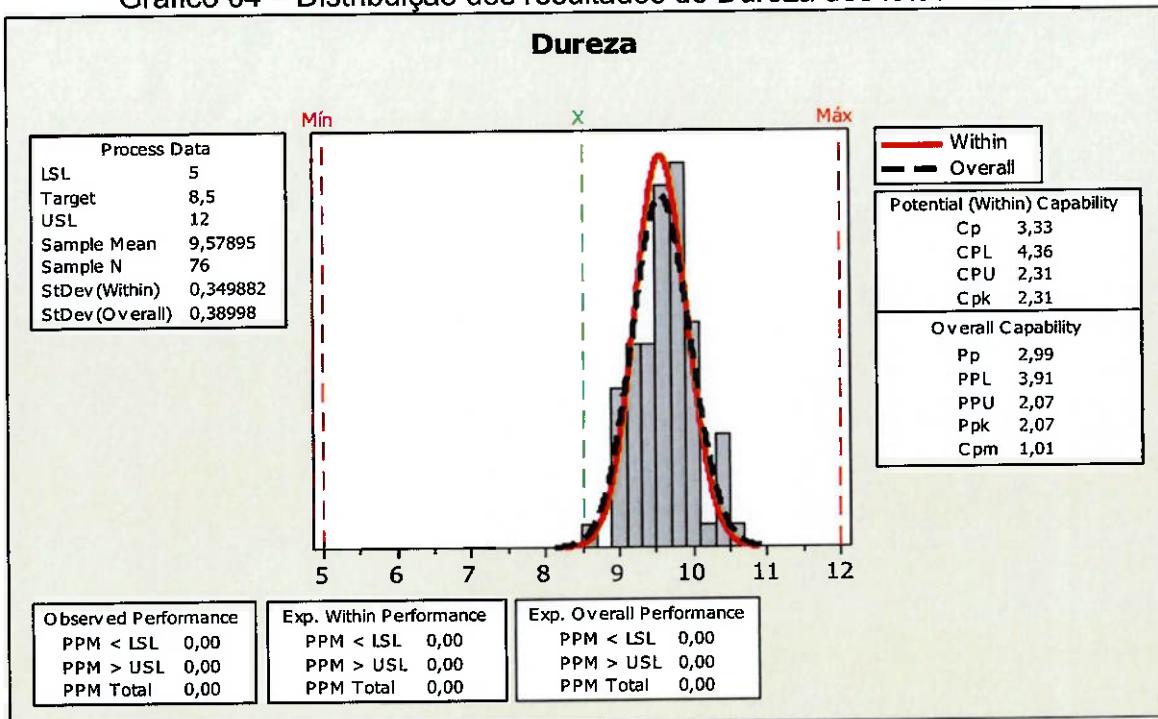
Gráfico 03 – Distribuição dos resultados de Peso médio dos lotes – 2013



Fonte: O Autor

A Dureza avalia a resistência mecânica do produto. Os resultados de dureza encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados; a distribuição dos resultados segue um distribuição normal, mas há um afastamento da média para limites superiores e os o Cp do processo é superior a 1,3, configurando um processo estável para esse parâmetro.

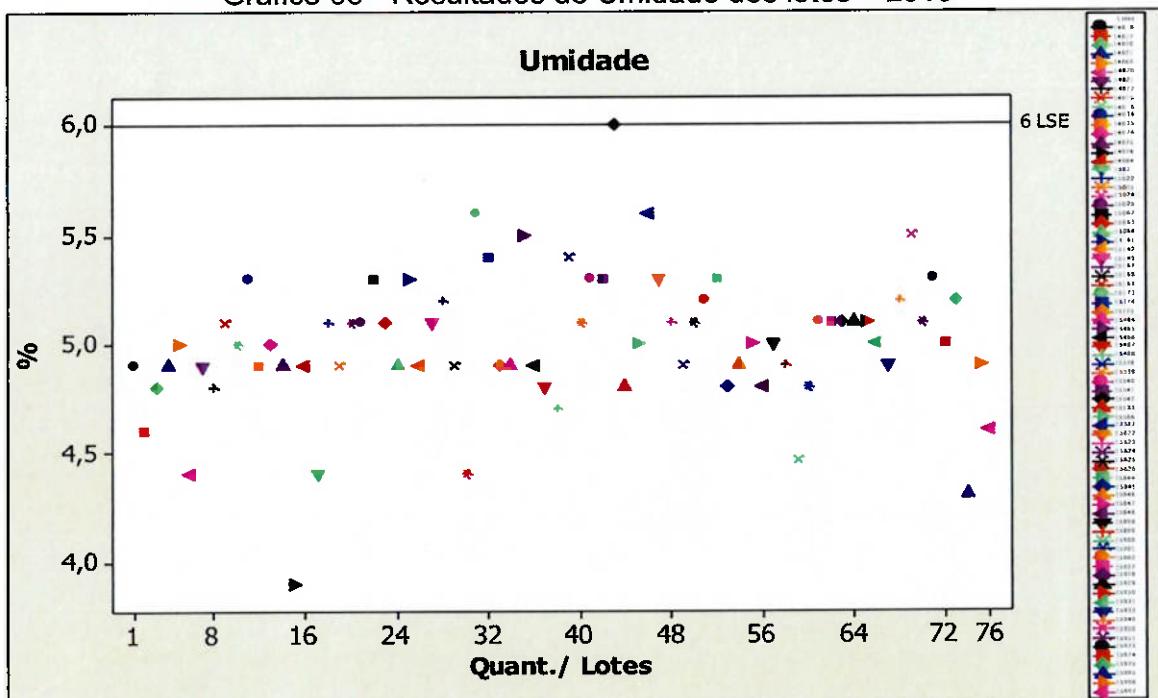
Gráfico 04 – Distribuição dos resultados de Dureza dos lotes – 2013



Fonte: O Autor

Todos os resultados de umidade encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados, o que demonstra que o processo de secagem e armazenamento do produto são eficientes.

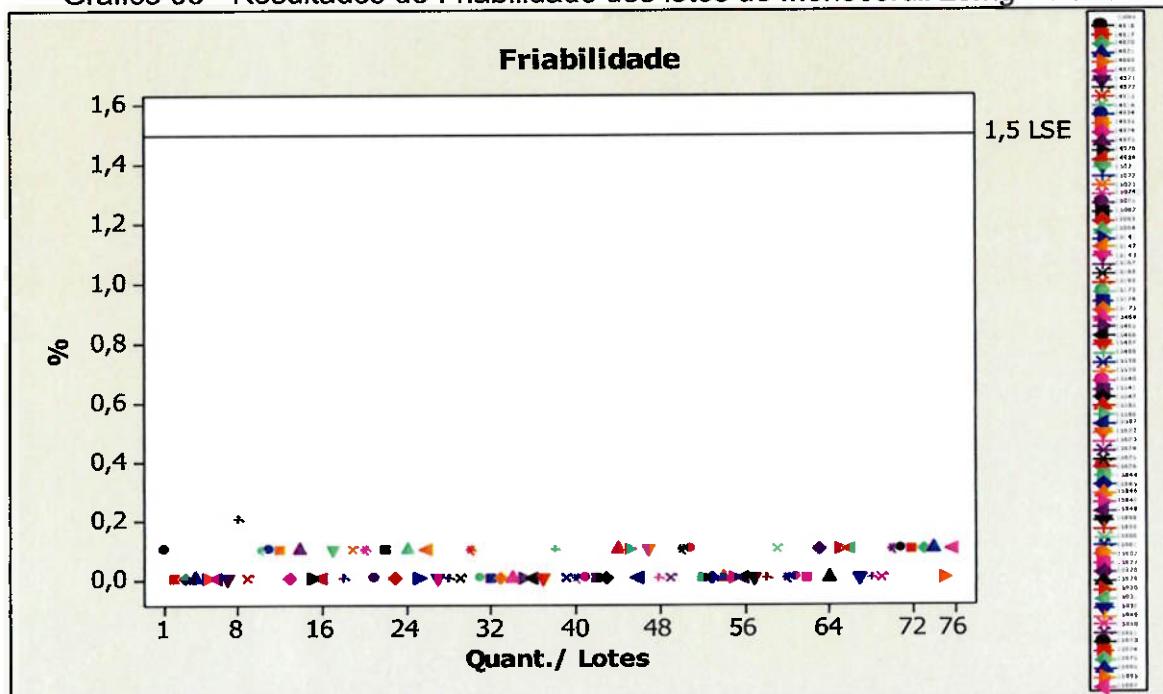
Gráfico 05 - Resultados de Umidade dos lotes – 2013



Fonte: O Autor

A Friabilidade é utilizada para determinação da resistência dos comprimidos não revestidos; todos resultados de friabilidade encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

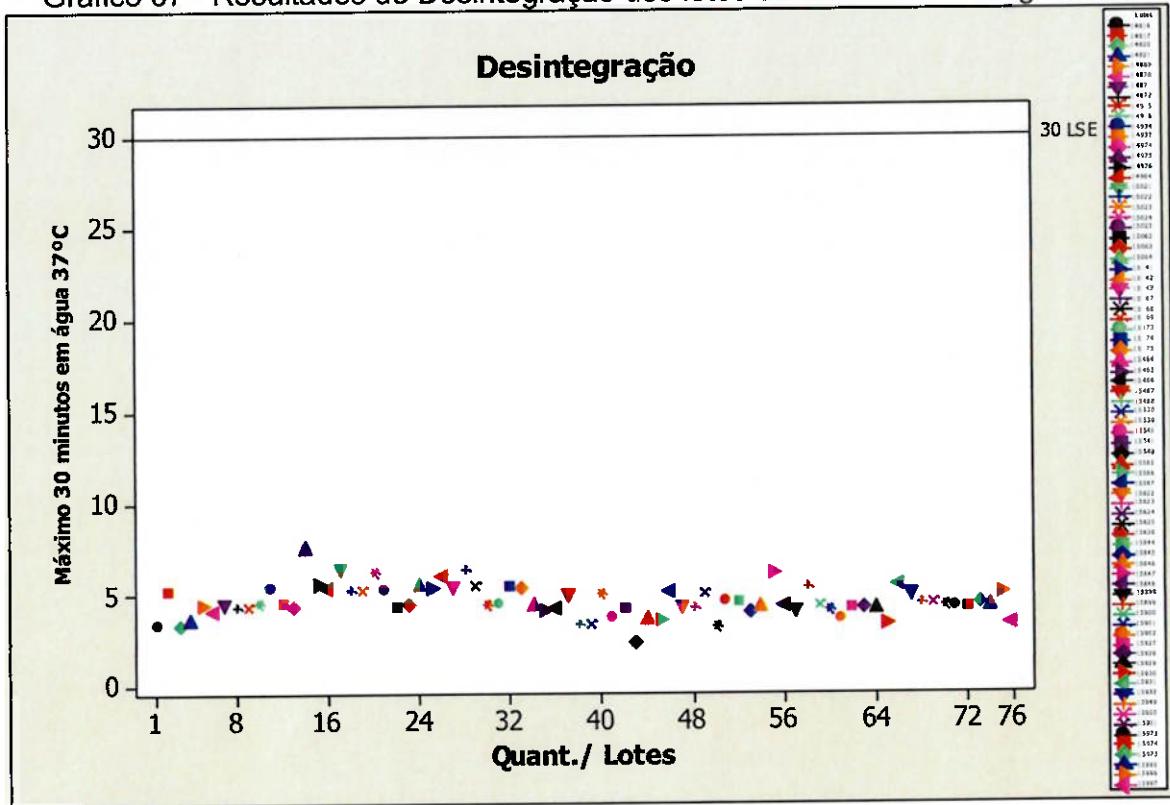
Gráfico 06 - Resultados de Friabilidade dos lotes de Monocordil 20mg – 2013



Fonte: O Autor

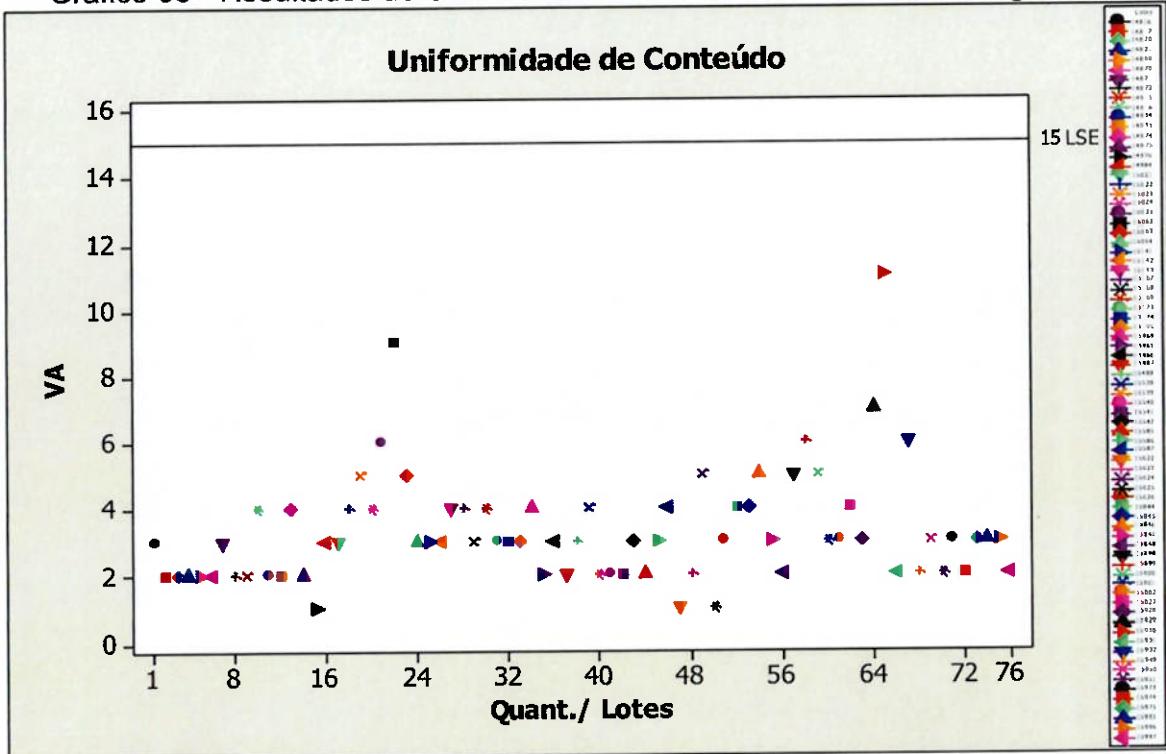
A Desintegração é feita para determinar se os comprimidos ou cápsulas se desintegram dentro do tempo prescrito quando colocados em um meio líquido. Os resultados de desintegração encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

Gráfico 07 - Resultados de Desintegração dos lotes de Monocordil 20mg - 2013



Os resultados de uniformidade de conteúdo encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

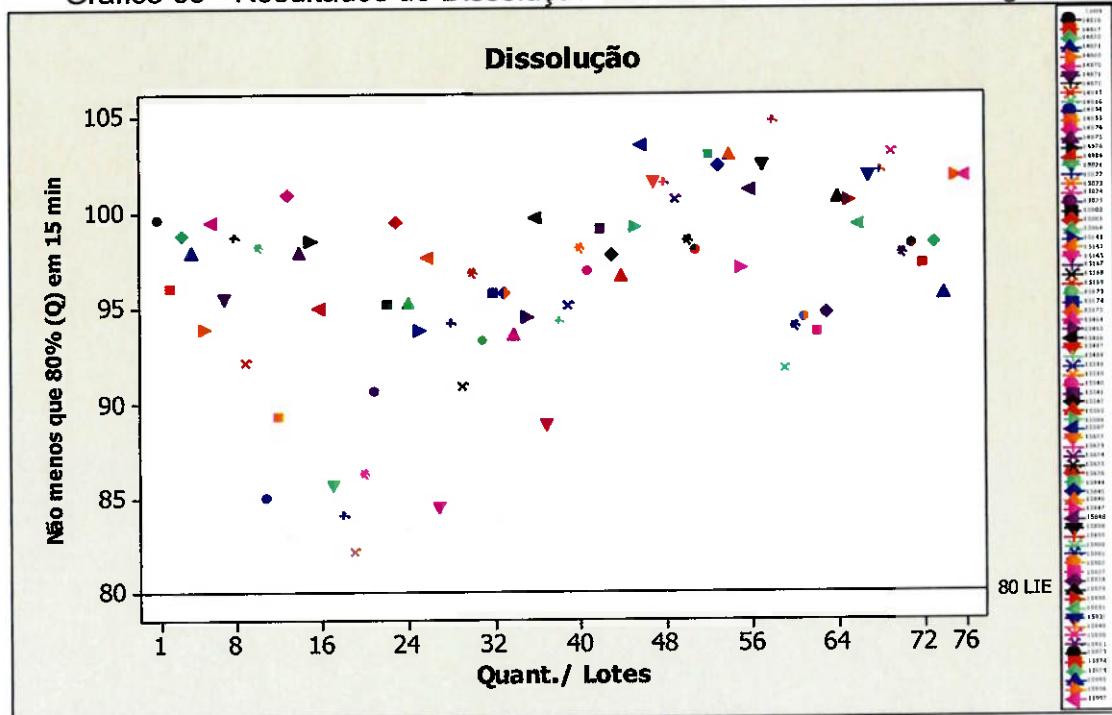
Gráfico 08 - Resultados de Uniformidade dos lotes de Monocordil 20mg - 2013



Fonte: O Autor

Os resultados de dissolução encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

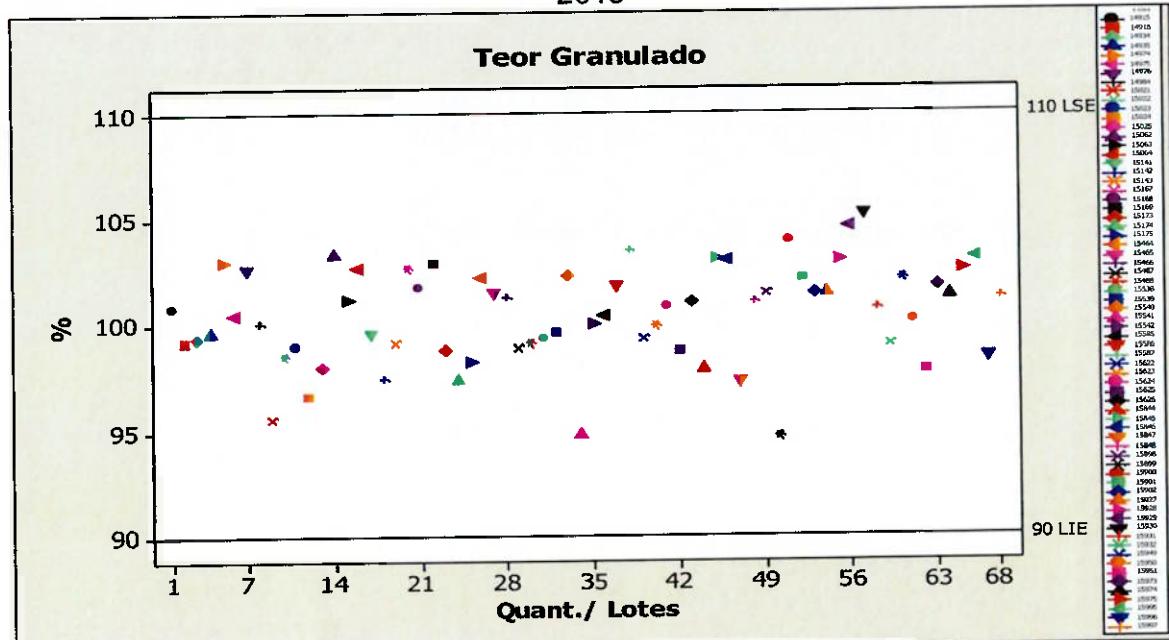
Gráfico 09 - Resultados de Dissolução dos lotes de Monocordil 20 mg - 2013



Fonte: O Autor

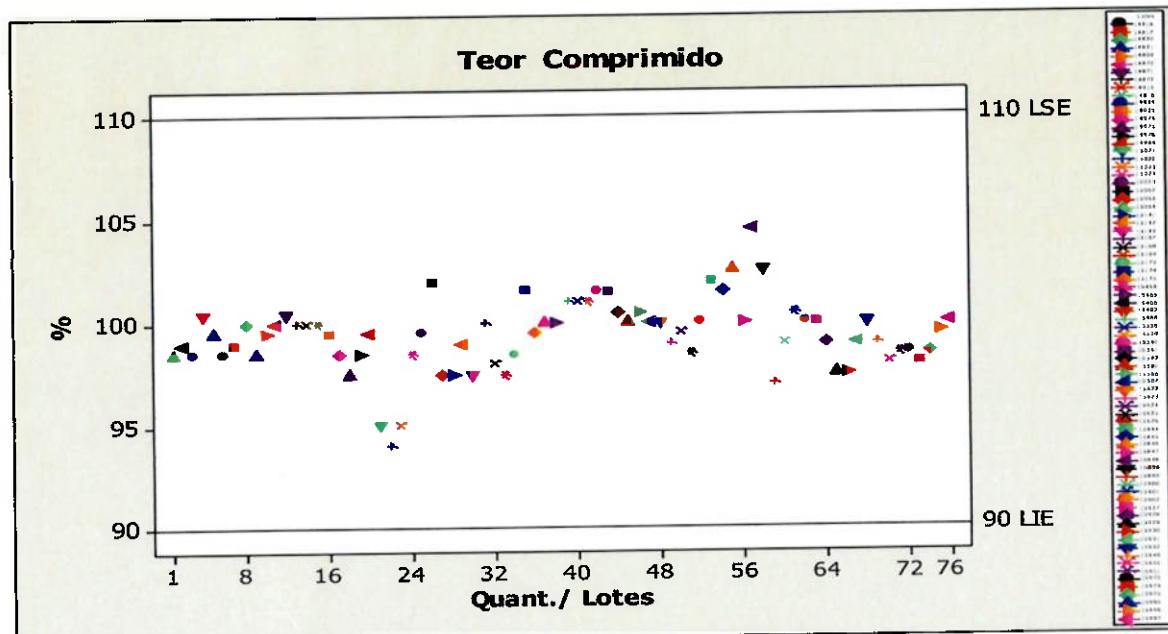
Os resultados de teor encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados. São feitas duas análises de teor do produto, uma do granulado antes da compressão e a após compressão.

Gráfico 10 - Resultados de Teor de Granulados dos lotes de Monocordil 20mg - 2013



Fonte: O Autor

Gráfico 11 - Resultados de Teor de Comprimidos dos lotes de Monocordil 20mg - 2013



Fonte: O Autor

Foram avaliados todos os processos de embalagem primária (emblistagem) dos lotes de Monocordil fabricados em 2013 e todos os dados de impressão de lote e validade, teste de selagem, aspecto do blister, aspecto do alumínio e teste de configuração, encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados, conforme tabela 06.

Tabela 06 – Dados de Embalagem Primária de lotes de Monocordil 20mg – 2013

**Tabela 06 – Dados de Embalagem Primária do lote de Monocordil 20mg – 2013
(Continuação)**

**Tabela 06 – Dados de Embalagem Primária de lotes de Monocordil 20mg – 2013
(Continuação)**

Foram avaliados todos os processos de embalagem secundária (encartuchamento) dos lotes de Monocordil 20 mg fabricados em 2013 e todos os testes de controle em processo, como leitura de código de barras (Bula e Cartucho), impressão de lote e validade, desafio da balança, selagem, inspeção final (palete), os quais encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

Tabela 07 – Dados de Embalagem Secundária de lotes de Monocordil 20mg – 2013

Tabela 07 – Dados de Embalagem Secundária de lotes de Monocordil 20mg - 2013
(Continuação)

**Tabela 07 – Dados de Embalagem Secundária de lotes de Monocordil 20mg - 2013
(Continuação)**

Lote	Código de barras	Impressão de Lote	Impressão de Validade	Desafio de balança	Selagem	Inspeção Palletes
CU83	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU85	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU87	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU92	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU93	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV77	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV79	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV81	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV94	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV96	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW57	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW97	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW05	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW08	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW09	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW10	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW11	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW12	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW16	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW17	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW18	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW21	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW28	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW29	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW46	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW47	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW49	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW48	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW70	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW71	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Fonte: O Autor

Durante o período avaliado foram detectados alguns desvios que não impactavam diretamente na qualidade do produto os mesmos foram tratados com procedimento operacional padrão de Tratamento de desvios.

No ano de 2013, não foram realizados reprocessos, recuperações, retrabalhos ou reprovações no produto Monocordil 20mg comprimidos.

Durante o período avaliado o produto recebeu as seguintes reclamações de mercado / reação adversa:

Durante o período avaliado, não houve devoluções relacionado a problemas de qualidade referente ao produto Monocordil 20mg comprimidos.

Durante o período avaliado, não foi registrado recolhimento referente ao produto Monocordil 20mg comprimidos.

Este produto não possui etapa de terceirização de produção, portanto, não há contratos firmados com empresas.

5.4. Estudo de Revisão Periódica do produto Monocordil 40mg

Nesta Revisão Periódica de Produto, foram inclusos todos os dados históricos disponíveis referentes aos lotes de Monocordil 40mg comprimidos produzidos no ano de 2013. No período avaliado foram produzidos 16 lotes.

Foram avaliados se ocorreram revisões das técnicas de fabricação e embalagem do produto Monocordil 40mg 30 comprimidos e verificou-se que não existiram revisões que alteraram a fabricação do produto.

A tabela 05 foi elaborada para avaliar os equipamentos envolvidos nesse processo e não foram verificadas alterações dos mesmos.

Tabela 08 – Equipamentos utilizados no processo de Monocordil 40 mg

ETAPA DE UTILIZAÇÃO	EQUIPAMENTO	TAG	RQI/RQO	VERSÃO RQI/RQO
Manipulação	Misturador em v	519-05-B	069	01-01/2013
	Granulador cônico	8196	048	03-10/2013
	Granulador cônico	8278	37	03-08/2013
Compressão	Compressor	7005	013	04-09/2011
	Compressor	7006	005	06-05/2013
	Compressor	7007	014	05-04/2013
Embalagem	Aplicador de lacre Willet	1019	36	04-11/2001
	Aplicador de lacre Willet	1017	35	04-11/2011
	Emblistadeira Uhlmann 1	520-26-A	6	04-08/2013

**Tabela 08 – Equipamentos utilizados no processo de Monocordil 40 mg
(Continuação)**

ETAPA DE UTILIZAÇÃO	EQUIPAMENTO	TAG	RQI/RQO	VERSÃO RQI/RQO
Embalagem	Emblistadeira Uhlmann 2	520-27-A	7	04-08/2013
	Encartuchadeira Flexcart 1	520-28-A	8	04-08/2013
	Encartuchadeira Flexcart 2	520-29-A	9	04-08/2013
	Leitor de códigos de barras bulas Flex 1	8162	52	01-01/2011
	Leitor de códigos de barras bulas Flex 2	8163	53	01-01/2011
	Leitor de códigos de barras cartuchos Flex 1	8275	50	01-01/2011
	Leitor de códigos de barras cartuchos Flex 2	8276	51	01-01/2011
	Sistema de visão Pollux 1	8159	27	04-05/2013
	Sistema de visão Pollux 2	8160	28	04-05/2013
	Empilhador de blister	520-51-A	100005	01-06/2001
	Empilhador de blister	520-50-A	100005	01-06/2001
	Codificadoras Laser para Blister	520-26-A-XR01 520-27-A-XR01	57	01-06/2001
	Codificadoras Laser para Cartuchos	520-28-A-XR01 520-29-A-XR01 520-30-C	58	01-06/2001
	Balanças contínuas Garvens	1014	38	02-01/2011

Fonte: O Autor

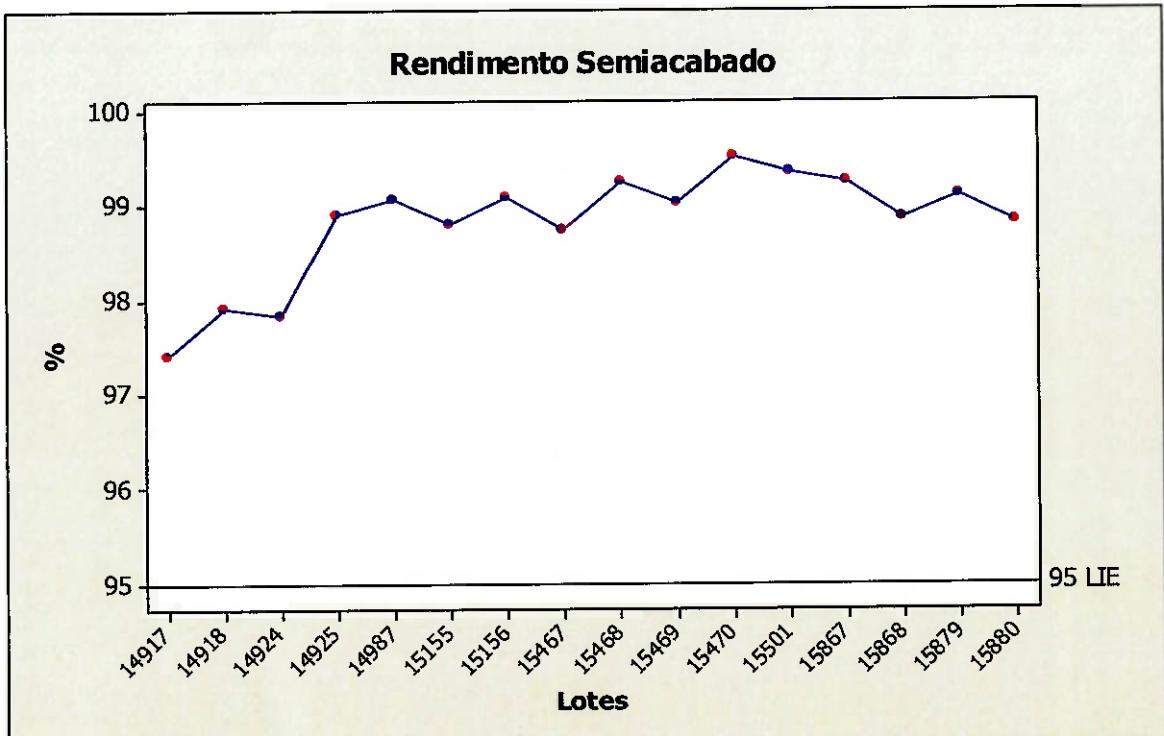
Durante o período avaliado, o método do produto MPR-0043 não sofreu alteração. Já a especificação do produto foi revisada para adequação da referência bibliográfica conforme farmacopeia vigente USP35/NF30.

Tabela 09 – Lotes de Monocordil 40 mg Produzido em 2013

LOTE	DATA DE FABRICAÇÃO	DATA DE VALIDADE	RENDIMENTO FABRIAÇÃO ($\leq 95,00\%$)	RENDIMENTO FABRIAÇÃO ($\leq 93,00\%$)	STATUS
CR62	30/01/2013	30/01/2015	97,41%	98,86%	APROVADO
CR63	30/01/2013	30/01/2015	97,91%	99,21%	APROVADO
CR66	30/01/2013	30/01/2015	97,83%	98,62%	APROVADO
CS01	30/01/2013	30/01/2015	98,92%	98,05%	APROVADO
CS02	28/02/2013	28/02/2015	99,07%	99,09%	APROVADO
CS89	30/04/2013	30/04/2015	98,81%	98,97%	APROVADO
CS90	30/04/2013	30/04/2015	99,01%	98,52%	APROVADO
CU08	30/07/2013	30/07/2015	98,74%	99,04%	APROVADO
CU09	30/07/2013	30/07/2015	99,25%	98,91%	APROVADO
CU11	30/07/2013	30/07/2015	99,03%	98,97%	APROVADO
CU12	30/07/2013	30/07/2015	99,53%	98,74%	APROVADO
CU18	30/07/2013	30/07/2015	99,36%	98,97%	APROVADO
CV90	30/10/2013	30/10/2015	99,26%	98,09%	APROVADO
CV91	30/10/2013	30/10/2015	98,87%	98,80%	APROVADO
CV92	30/10/2013	30/10/2015	99,11%	98,65%	APROVADO
CW04	30/10/2013	30/10/2015	98,83%	98,73%	APROVADO

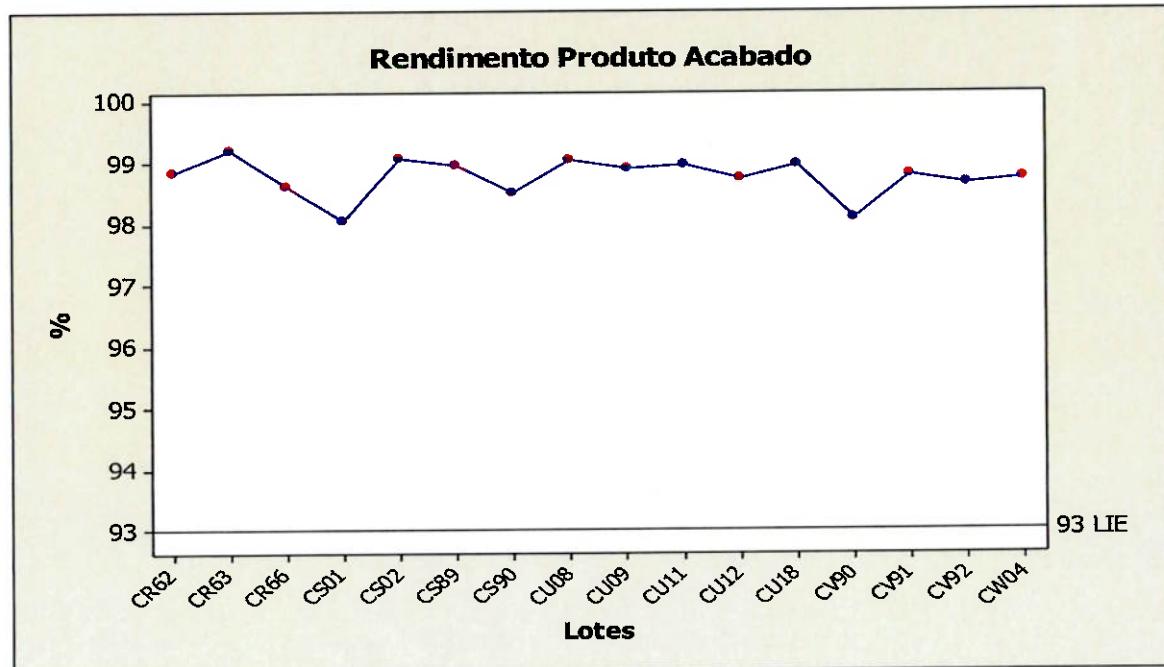
Fonte: O Autor

Gráfico 12 – Rendimento de lotes de Semiacabado de Monocordil 40mg - 2013



Fonte: O Autor

Gráfico 13 – Rendimento de lotes de Produto Acabado Monocordil 40mg - 2013



Fonte: O Autor

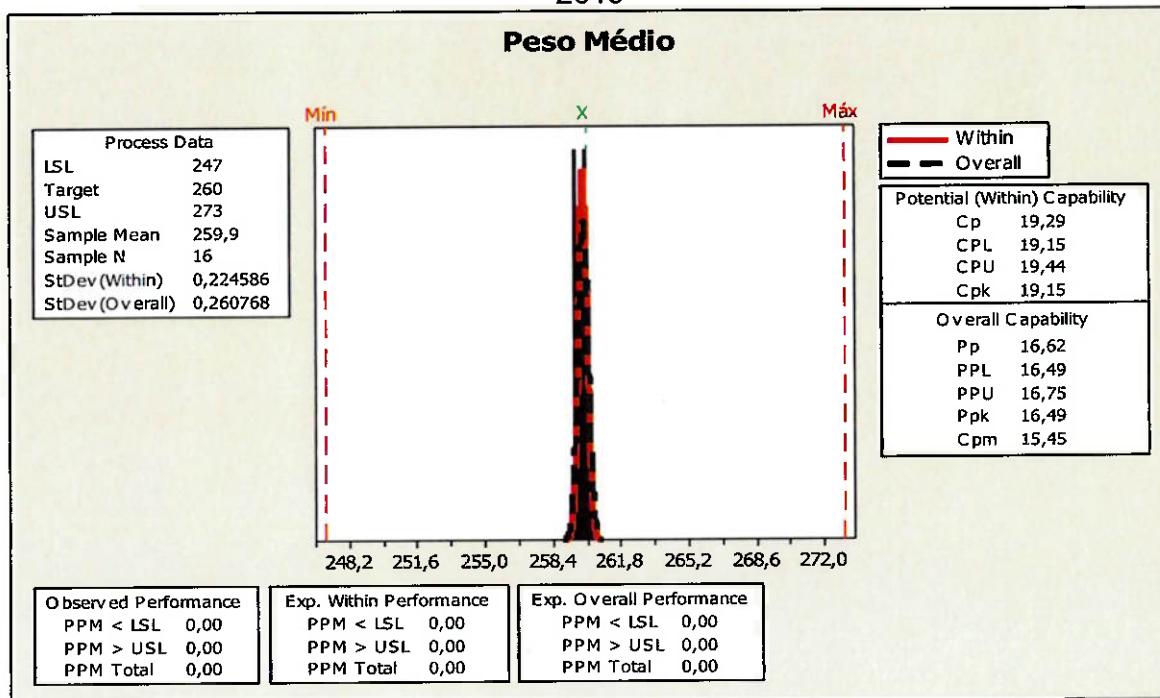
Foram avaliadas as matérias primas e materiais de embalagem utilizados no produto acabado e verificou-se que todos os fornecedores estão certificados e atendem as necessidades de qualidade proposta pela empresa, verificou-se também que não ocorreram alterações de fornecedor de matéria-prima e material de embalagem.

Foram avaliados os resultados de Controle em Processo de todos os lotes fabricados os mesmo estão apresentados a seguir.

O teste de Aspecto é a avaliação das características físicas do produto e todos os resultados apresentaram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

O peso médio é o teste que avalia o peso do produto, a distribuição dos resultados se os mesmos seguem um distribuição normal e o Cp do processo se o mesmo é superior a 1,3 configurando um processo estável para esse parâmetro. Todos os resultados de peso médio encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados, conforme gráfico 14.

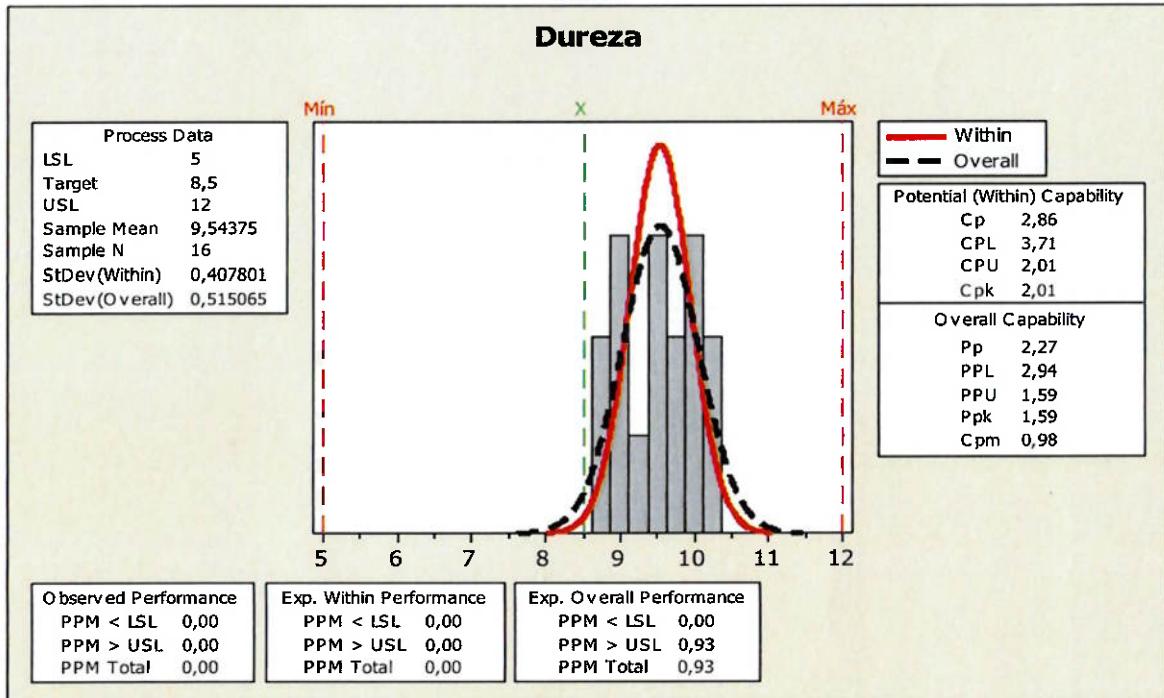
Gráfico 14 – Distribuição dos resultados de Peso médio de lotes Monocrodil 40mg – 2013



Fonte: O Autor

A Dureza avalia a resistência mecânica do produto. Os resultados de dureza encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados, a distribuição dos resultados seguem distribuição normal, mas há um afastamento da média para limites superiores e o Cp do processo é superior a 1,3, configurando um processo estável para esse parâmetro.

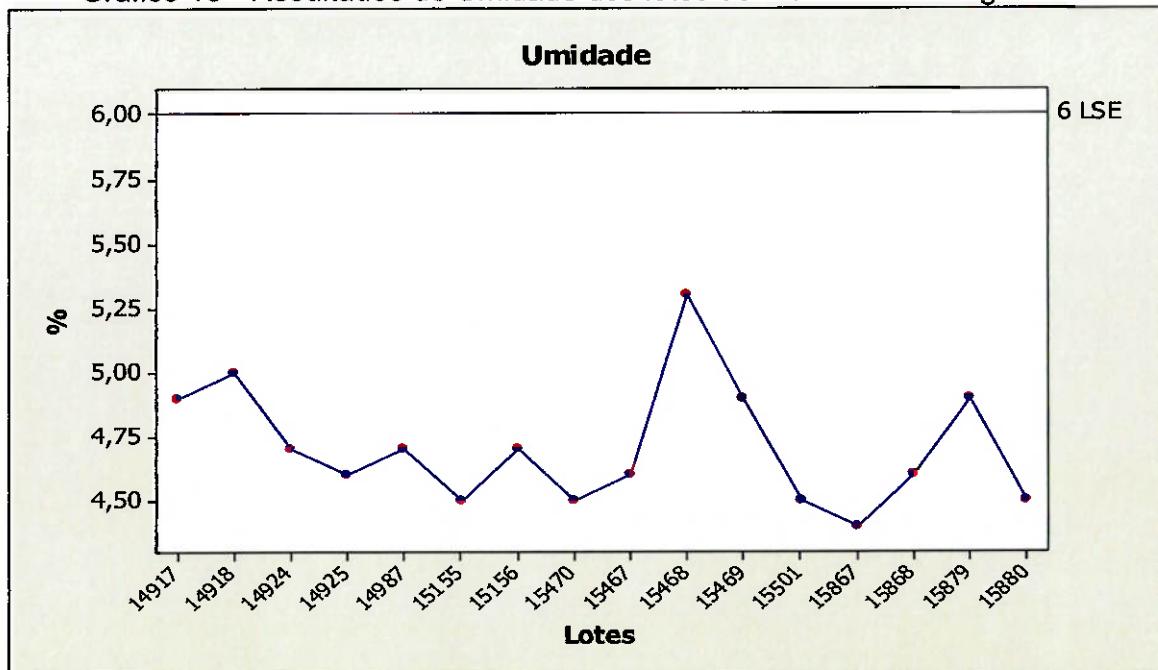
Gráfico 15 – Distribuição dos resultados de Dureza dos lotes Monocrodil 40mg – 2013



Fonte: O Autor

Todos os resultados de umidade encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados, o que demonstra que os processos de secagem e armazenamento do produto são eficientes.

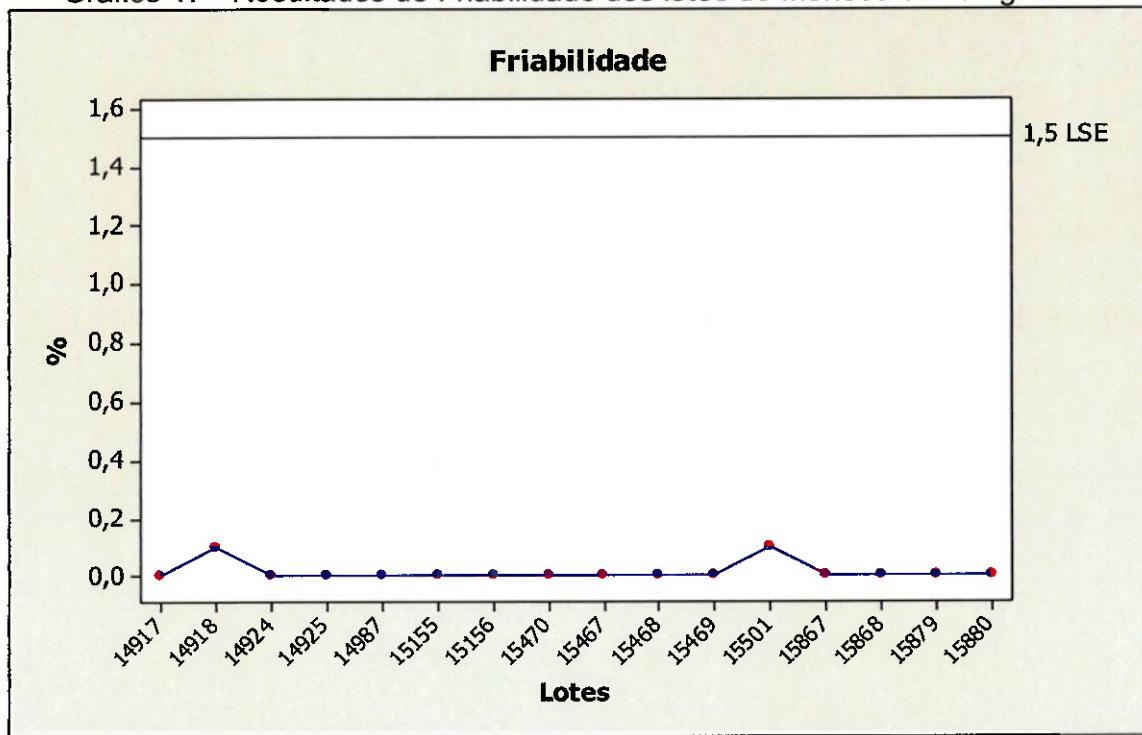
Gráfico 16 - Resultados de Umidade dos lotes de Monocordil 40mg – 2013



Fonte: O Autor

A Friabilidade é utilizada para determinação da resistência dos comprimidos não revestidos, todos resultados de friabilidade encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

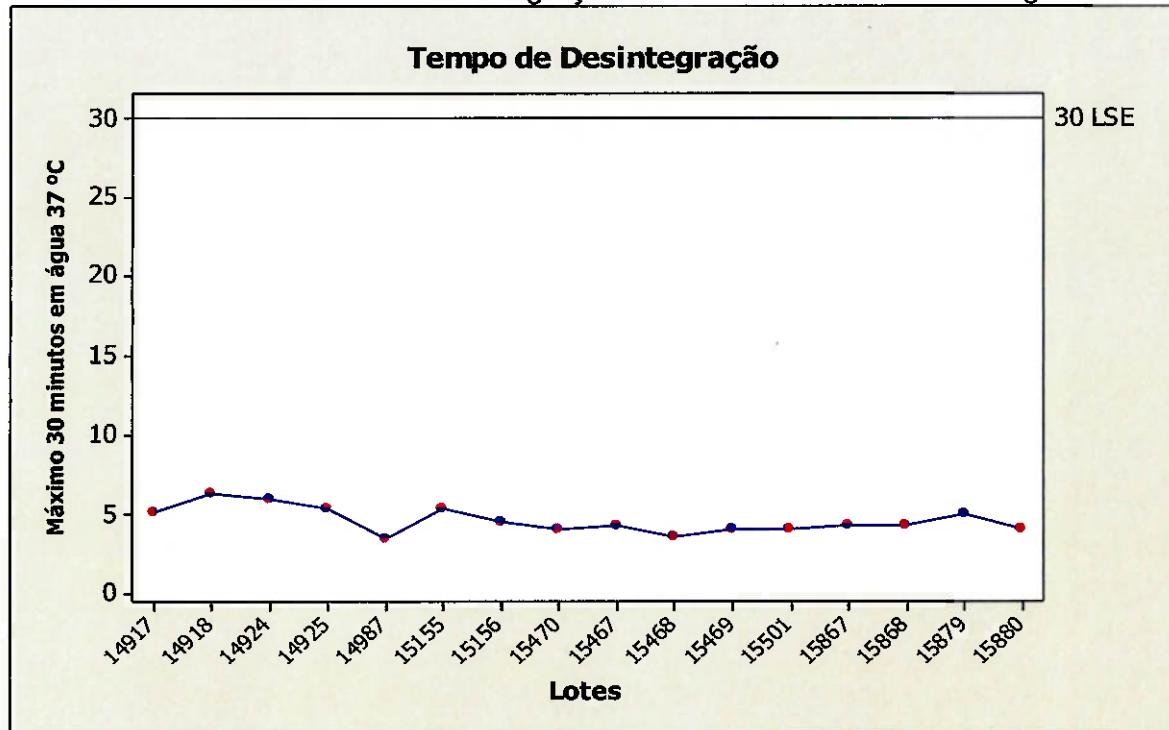
Gráfico 17 - Resultados de Friabilidade dos lotes de Monocordil 20mg – 2013



Fonte: O Autor

A Desintegração é feita para determinar se os comprimidos ou cápsulas se desintegram dentro do tempo prescrito quando colocados em um meio líquido. Os resultados de desintegração encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

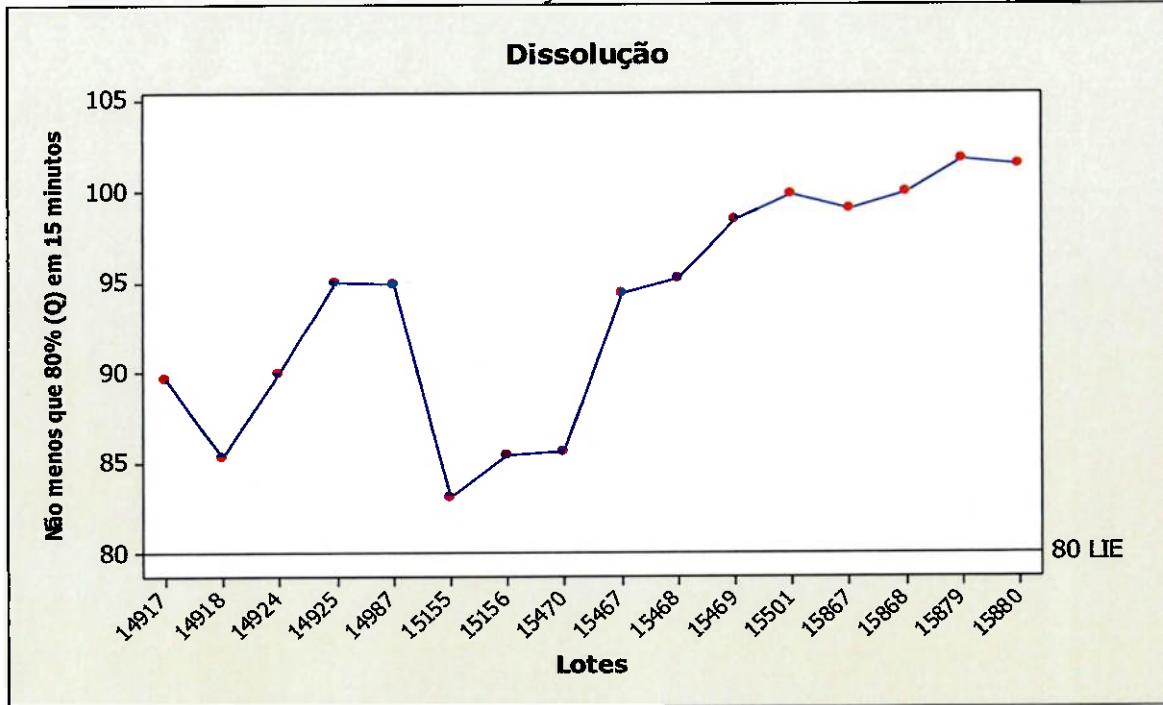
Gráfico 18 - Resultados de Desintegração dos lotes de Monocordil 40mg - 2013



Fonte: O Autor

Os resultados de dissolução encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

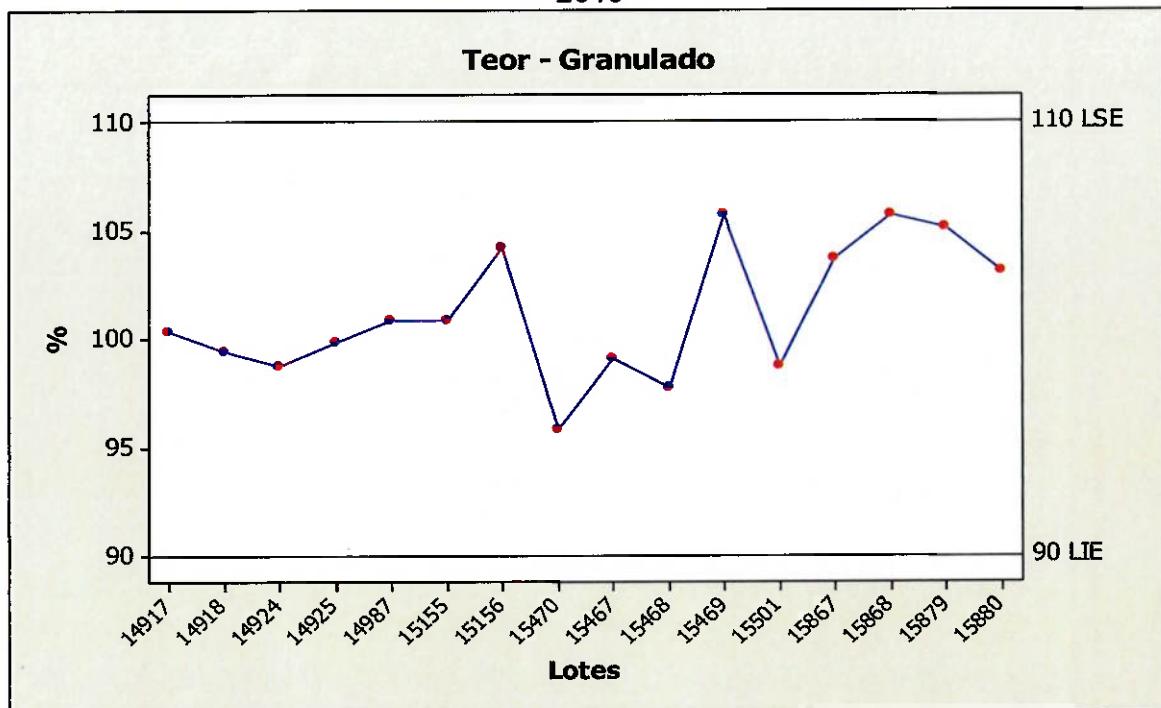
Gráfico 19 - Resultados de Dissolução dos lotes de Monocordil 40 mg - 2013



Fonte: O Autor

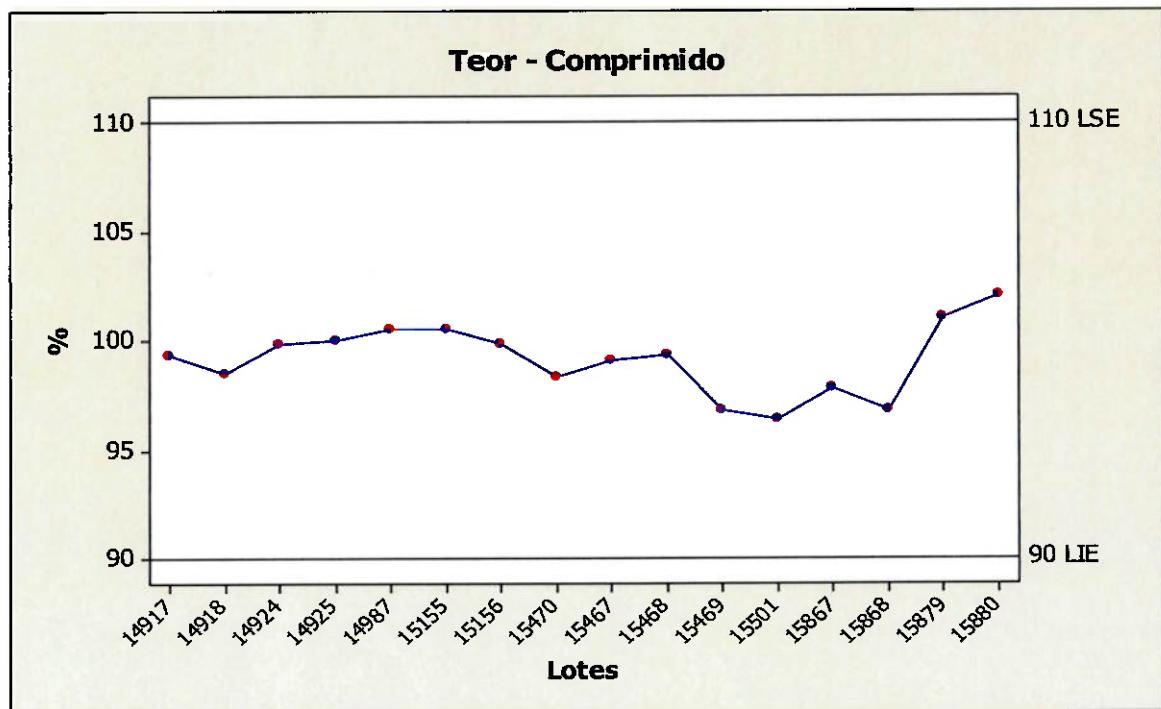
Os resultados de teor encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados. São feitas duas análises de teor do produto, uma do granulado antes da compressão e a após compressão.

Gráfico 20 - Resultados de Teor de Granulados dos lotes de Monocordil 40mg - 2013



Fonte: O Autor

Gráfico 21 - Resultados de Teor de Comprimidos dos lotes de Monocordil 20mg - 2013



Fonte: O Autor

Foram avaliados todos os processos de embalagem primária (emblistagen) dos lotes de Monocordil fabricados em 2013 e todos os dados de impressão de lote e validade, teste de selagem, aspecto do blister, aspecto do alumínio e teste de configuração, encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados, conforme tabela 07.

Tabela 10 – Dados de Embalagem Primária de lotes de Monocordil 20mg – 2014

Lote	Impressão do lote	Impressão da Validade	Teste de Selagem	Aspecto do Blíster	Aspecto do Alumínio	Teste de configuração
CR62	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CR63	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CR66	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS01	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS02	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS89	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS90	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU08	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU09	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU11	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU12	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU18	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV90	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV91	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV92	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW04	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Fonte: O Autor

Foram avaliados todos os processos de embalagem secundária (encartuchamento) dos lotes de Monocordil 40 mg fabricados em 2013 e todos os testes de controle em processo como leitura de código de barras (Bula e Cartucho), impressão de lote e validade, desafio da balança, selagem, inspeção final (paleta), encontram-se de acordo com a especificação em todos os lotes avaliados.

Tabela 11 – Dados de Embalagem Secundária de lotes de Monocordil 40mg – 2013

Lote	Código de barras	Impressão de Lote	Impressão de Validade	Desafio de balança	Selagem	Inspeção Palletes
CR62	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CR63	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CR66	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS01	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS02	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS89	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CS90	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU08	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU09	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU11	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU12	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CU18	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV90	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV91	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CV92	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
CW04	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Fonte: O Autor

Durante o período avaliado foram detectados alguns desvios que não impactavam diretamente na qualidade do produto Os mesmos foram tratados com procedimento operacional padrão de Tratamento de desvios.

No ano de 2013, não foram realizados reprocessos, recuperações, retrabalhos ou reprovações no produto Monocordil 40mg comprimidos.

Durante o período avaliado o produto recebeu as seguintes reclamações de mercado / reação adversa:

Durante o período avaliado, não houve devoluções relacionado a problemas de qualidade referente ao produto Monocordil 40mg comprimidos.

Durante o período avaliado, não foi registrado recolhimento referente ao produto Monocordil 40mg comprimidos.

Este produto não possui etapa de terceirização de produção, portanto, não há contratos firmados com empresas.

5.5. Avaliação do Processo do produto Monocordil 20mg

Durante a análise do relatório, verificamos que os resultados de dureza do controle físico-químico apresentaram tendência acima da média, porém, dentro da especificação (5,0kgf – 12,0kgf).

Durante o período avaliado, foram abertas 21 reclamações de clientes/reações adversas para o produto Monocordil 20mg comprimidos, sendo que dessas ocorrências, 11 foram reações adversas, que em realização à determinação de causalidade "Algoritmo de Naranjo", as somatórias propostas foram consideradas como possíveis.

Verificou-se que foram abertos 13 controle de mudanças, onde para o produto Monocordil 20mg comprimidos todos foram devidamente aprovados e demonstram que todas as mudanças propostas são eficazes para a linearidade de todos os lotes.

Em uma avaliação entre todos os produtos, as devoluções representam 1% em relação ao volume de vendas, e referente ao Monocordil 20mg comprimidos não houve devolução com relação a problemas da qualidade, isso mostra que o índice de devoluções dos Laboratórios Baldacci é pequeno com relação ao volume total de vendas. A partir de Janeiro de 2014 houve mudança na empresa terceira de logística dos produtos Baldacci, para a Luft Logistics, conforme controle de mudanças n°110.065/13.

Recomenda-se que a produção trabalhe com os resultados de dureza próximos à média, para minimizar o risco de resultados fora da especificação.

Com a mudança da empresa de logística, deve-se continuar realizando acompanhamento periódico de devoluções e no próximo Relatório Periódico do Produto Monocordil 20mg comprimidos, será realizado uma nova avaliação a fim de verificar as melhorias.

5.6. Avaliação do Processo do produto Monocordil 40mg

Durante a análise do relatório, verificou-se que os resultados de dureza da fase de do controle físico-químico apresentaram tendência acima da média, porém dentro da especificação (5,0 – 12,0kgf).

Durante o período avaliado, foram abertos 13 controles de mudanças, onde para o produto Monocordil 40mg comprimidos todos foram devidamente aprovados e demonstram que todas as mudanças propostas são eficazes para a linearidade de todos os lotes.

Em uma avaliação entre todos os produtos, as devoluções representam 1% em relação ao volume de vendas, e referente ao Monocordil 40mg comprimidos não houve devolução com relação a problemas da qualidade, isso mostra que o índice de devoluções dos Laboratórios Baldacci é pequeno com relação ao volume total de vendas. A partir de Janeiro de 2014 houve mudança na empresa terceira de logística dos produtos Baldacci, para a Luft Logistics, conforme controle de mudanças nº110.065/13.

Recomendamos que a produção trabalhe com os resultados de dureza próximos à média, para minimizar o risco de resultados fora da especificação.

Com a mudança da empresa de logística, continuaremos realizando acompanhamento periódico de devoluções e no próximo Relatório Periódico do Produto Monocordil 40mg comprimidos, será realizado uma nova avaliação a fim de verificar as melhorias.

6. CONCLUSÃO

Os dados levantados e analisados durante o ano de 2013 demonstram que o processo de Monocordil 20 mg está sob controle, ou seja, não há anormalidades e confirmam que o processo desempenha conforme validado.

Os dados levantados e analisados durante o ano de 2013 demonstram que o processo de Monocodil 40 mg está sob controle, ou seja, não há anormalidades e confirmam que o processo desempenha conforme validado.

Conclui-se que a ferramenta de Revisão Periódica de Produto é capaz de analisar o processo e garantir a avaliação da manutenção da qualidade do produto e a robustez do processo de fabricação.

7. REFERÊNCIAS

BRASIL 2010. Resolução da diretoria colegiada – RDC N.º 17, de 16 de abril de 2010, dispõem sobre as boas práticas de fabricação. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 19 de abril de 2010.

BRASIL 2012. Guia sobre Revisão Periódica de Produtos. Referência do site: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2db4dd004b8525daa436b6af8fde4db/Guia+RPP_Rev+00+06-2012.pdf?MOD=AJPERES. Último acesso: 20.03.2014

BRASIL 2013. Guia de qualidade para sistemas de purificação de água para uso farmacêutico. Referência do site: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/07e3b0804e58a721b21cf24e8ff0a428/guia+purifica%C3%A7%C3%A3o+de+%C3%A1qua.pdf?MOD=AJPERES>. Último acesso: 20.03.2014

BRASIL 2006. Guias relacionados à Garantia da Qualidade. Referência do site: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/eb33c500474580fd8d1ddd3fbc4c6735/guias_qualidade.pdf?MOD=AJPERES. Último acesso: 20.03.2014

UNITED STATES PHAMACOPEIA (USP, Farmacopéia Norte Americana), 36^a Edição, 2013.

EUROPEAN PHARMACOPEIA (EP, Farmacopéia Européia), 7^a Edição, 2012.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5^a edição, 2010.

Food and Drug Administration, 2005, "Sec. 820.75 Process Validation". In: Food and Drug Administration, *Code of Federal Regulations*, Title 21, Volume 8, Part 820 Quality System Regulation.

COSTA, A. F. B., EPPRECHT, E. K., CARPINETTI, L. C. R., 2004, *Controle Estatístico de Qualidade*, Ed. Atlas, São Paulo.

RUTHES, SIDARTA, CERETTA, SONZA Paulo S., B. Igor, 2006.