

ESCOLA POLITÉCNICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REGINA SANZONI DE LORENZI

**Melhoria na avaliação de processos produtivos e estudos de estabilidade de
produtos farmacêuticos utilizando ferramentas da qualidade**

SÃO PAULO

2016

REGINA SANZONI DE LORENZI

Melhoria na avaliação de processos produtivos e estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos utilizando ferramentas da qualidade

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

2016

Dedico esta monografia aos meus pais
(*in memoriam*) que sempre me apoiaram e
me ensinaram os benefícios do estudo e
do trabalho árduo.

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão maior é a Deus por me conservar e me dar forças para buscar meus objetivos.

Aos professores da escola Politécnica da Universidade de São Paulo pela confiança, paciência e compartilhamento do conhecimento e experiência.

Aos meus quatro amigos que fizeram parte desta trajetória, não teria sido tão divertido sem eles.

“Para ter sucesso nesse mundo, é preciso
ou ser louco ou ser sábio.”

Barão de Montesquieu

RESUMO

O crescimento do mercado farmacêutico mundial nas últimas décadas reflete visivelmente a importância deste setor para a sociedade em termos de promoção de saúde e bem estar. Nas indústrias farmacêuticas, cada vez mais é tendência os esforços adicionais aos atualmente praticados para garantir a segurança, eficácia e qualidade nos produtos manufaturados. Uma falha de qualidade em um produto farmacêutico poderá causar grandes transtornos ao cliente e à companhia, desde perda de dinheiro, recolhimento do produto do mercado a severas penas e ações contra a companhia por contra de ineficácia ou intoxicação pelo produto ao cliente.

O objetivo deste estudo foi utilizar em conjunto a ferramenta de qualidade: Diagrama de Ishikawa e realizar um estudo de capacidade de processo (média, desvio padrão, histograma e *Cpk*) para melhorar as avaliações relacionadas com estudo de qualidade e processos produtivos, dois processos muito importantes nesta indústria em específico, para garantir a qualidade dos medicamentos distribuídos à população. Com esta melhoria na avaliação foi possível prever potenciais falhas de qualidade, investigar causas das falhas, propor e implementar as ações que por fim reduziram o risco de falha de qualidade. Importante ressaltar que esta avaliação não faz parte da expectativa que a Agência Nacional de Saúde Sanitária (ANVISA) requer das empresas farmacêuticas em legislação. As oportunidades de estudo identificadas tiverem por objetivo agregar segurança e qualidade ao produto, e, é claro, com isso agregar valor ao cliente e à empresa.

Palavras chave: Estudo de estabilidade. Indústria farmacêutica. Capacidade de processo. Diagrama de Ishikawa.

ABSTRACT

The world pharmaceutical market growth, in recent decades, clearly reflects the importance of this industry through the society in terms of health promotion and wellness. In Pharmaceutical Industries it's a trend to looking forward for additional efforts to the currently practices to ensure the safety, efficacy and quality to manufactured products. A quality failure in a pharmaceutical product may cause huge inconvenience to the customer and the company from losing money, market product collection to severe penalties and lawsuits against the company for drug inefficiency or drug intoxication caused by product to the customer. The objective of this study was used in conjunction the quality tool: Ishikawa diagram with Process capability study (mean, standard deviation, histogram and Cpk) to improve evaluations related to establiiy study and production process, two important processes in this a specific industry, to ensure the quality of medicines distributed to the population. With this improvement in the evaluation was possible to predict potential quality failures, investigate causes of failures, propose and implement actions that ultimately reduced the risk of quality failure. It is important to note that this assessment is not part of the expectation that the national health agency (ANVISA) requires to pharmaceutical companies in regulation. The opportunities that was identified has as its purpose to add safety and quality to the product, and, of course, with this add customer value and company value.

Keywords: Stability Study. Pharmaceutical Industry. Process Capability. Ishikawa Diagram.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Modelo de Diagrama de Ishikawa..... | 22 |
| Figura 2 | Estudos de estabilidade Premaxin 200mg/ml – Ano 2006 a 2015 | 28 |
| Figura 3 | Curva de degradação média do ativo conforme histórico..... | 30 |
| Figura 4 | Curva de degradação média do ativo com tendência linear..... | 30 |
| Figura 5 | Histograma dos resultados de teor do ativo – 2015..... | 34 |
| Figura 6 | Diagrama de Ishikawa referente degradação do princípio ativo... | 36 |
| Figura 7 | Diagrama de Ishikawa referente processo produtivo..... | 37 |
| Figura 8 | Fluxograma do processo produtivo..... | 38 |
| Figura 9 | Gráfico resultados estabilidade de 2 a 8°C..... | 41 |
| Figura 10 | Histograma dos resultados após melhoria..... | 43 |

LISTA DE QUADROS

| | | |
|-----------|--|----|
| Quadro 01 | Dados histórico de estabilidade | 27 |
| Quadro 02 | Resultados dos estudos de estabilidade com a média por tempo de análise..... | 29 |
| Quadro 03 | Resultados análise inicial lotes de 2015 – Premaxin 200 mg/ml... | 33 |
| Quadro 04 | Ações propostas para mitigação das causas..... | 39 |
| Quadro 05 | Resultados estabilidade de 2 a 8°C..... | 41 |
| Quadro 06 | Resultados de teor do ativo – Lotes 2016 (após melhorias)..... | 42 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CPK | Índice de capacidade do processo |
| CPMP | <i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i> |
| CFR | <i>Code of Federal Regulations</i> |
| CVM | <i>Center of Veterinary Medicine</i> |
| CVMP | <i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| ICH | <i>International Conference on Harmonization</i> |
| IN | Instrução Normativa |
| MAPA | Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento |
| MBA | <i>Master of Business Administration</i> |
| mg | Miligrama |
| mL | Mililitro |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| QSP | Quantidade suficiente para |
| RE | Resolução |
| UR | Umidade relativa |
| VICH | <i>Veterinary International Conference on Harmonization</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 1.1. Objetivo..... | 13 |
| 1.2. Escopo..... | 13 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO..... | 14 |
| 2.1. História da Indústria Farmacêutica..... | 14 |
| 2.2. Importância do estudo de estabilidade para a indústria farmacêutica. | 15 |
| 2.3. Regulamentações para estudo de estabilidade no Brasil e no mundo. | 16 |
| 2.4. Condução de estudo de estabilidade de longa duração..... | 18 |
| 2.5. Uso de métodos estatísticos para avaliação de estudo de estabilidade de longa duração..... | 18 |
| 2.6. Revisão da Literatura..... | 19 |
| 2.7 Diagrama de causa e efeito (Diagrama de Ishikawa)..... | 21 |
| 2.8 Histograma..... | 22 |
| 2.9 Estudo de Capacidade do Processo..... | 23 |
| 3. ESTUDO DE CASO..... | 24 |
| 3.1. Caracterização da oportunidade no estudo de estabilidade..... | 24 |
| 3.2. Caracterização da oportunidade no processo produtivo..... | 25 |
| 3.3. Avaliação da taxa de degradação nos estudos de estabilidade..... | 25 |
| 3.3.1. Conclusão da avaliação dos dados de estabilidade..... | 32 |
| 3.4. Aplicação do limite de aceitação ao atual processo produtivo | 32 |
| 3.4.1. Conclusão da avaliação dos dados de processo..... | 34 |
| 3.5. Utilização do Diagrama de Ishikawa..... | 35 |
| 3.5.1. Diagrama de Ishikawa para variabilidade do processo produtivo..... | 35 |
| 3.5.2. Diagrama de Ishikawa para degradação do ativo..... | 37 |
| 3.5.3. Ações de melhorias identificadas..... | 39 |
| 3.6. Implementação de Melhorias x Resultados..... | 40 |
| 3.6.1. Estudo de Estabilidade em Cadeia Fria (2 a 8°C)..... | 40 |
| 3.6.2. Capacidade do processo produtivo..... | 42 |
| 4. CONCLUSÃO..... | 45 |
| 5. REFERÊNCIAS..... | 47 |
| APÊNDICE A..... | 50 |

1. INTRODUÇÃO

Na área industrial farmacêutica, cada vez mais é tendência os esforços adicionais aos atualmente praticados para garantir a segurança, eficácia e qualidade nos produtos manufaturados.

Um dos requerimentos dos órgãos reguladores nacionais e internacionais quando o assunto é um produto farmacêutico, seja ele destinado ao uso humano ou veterinário, é que para o mesmo seja estabelecido um prazo de validade baseado em testes e resultados, e para comprovar se o produto consegue manter a mesma qualidade, segurança e eficácia durante todo o período estabelecido é conduzido o que é denominado de estudo de estabilidade, no qual, através de análises físico-químicas e microbiológicas (caso aplicável) validadas, realizadas durante o período de validade proposto, comprova-se a estabilidade do produto, mediante a análise dos resultados encontrados.

A estabilidade química e/ou biológica dos produtos farmacêuticos pode ser influenciada por fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, ou pode ser intrínseca ao produto, ou seja, pode ocorrer uma desestabilização natural do mesmo ao longo do tempo. É esperado que durante o desenvolvimento de um novo produto farmacêutico todos estes fatores sejam pesquisados para segurança do lançamento de um novo produto em termos de eficácia e qualidade durante o período de validade do mesmo.

Referente à eficácia do produto, uma das avaliações possíveis de ser realizada é análise da taxa de degradação do princípio ativo. O princípio ativo é o componente da fórmula do produto que irá prover a ação farmacológica esperada, e caso o mesmo tenha uma degradação, esta ação pode ser reduzida ou até nula, podendo gerar problemas ao paciente e à empresa.

Adicionalmente, uma vez conhecida a taxa de degradação do produto, é necessário relacioná-la com a rotina de produção, garantindo assim que os lotes que são liberados pela área da qualidade para serem distribuídos no mercado estarão considerando a taxa de degradação intrínseca ao produto.

Mediante estas informações, é possível visualizar oportunidades de estudos que sejam aplicáveis para a indústria farmacêutica com intuito de melhorar o conhecimento dos produtos, e caso aplicável, relacionar com os processos produtivos, aumentando a eficácia e qualidade agregada do produto ao cliente final.

Esse valor de qualidade que pode ser adicionado ao produto também aumenta a confiança na empresa.

1.1 Objetivo

Este estudo tem por objetivo utilizar os conhecimentos e ferramentas da qualidade aprendidas durante o curso de especialização em MBA de Gestão e Engenharia da Qualidade aplicá-las em um estudo prático voltado para a área industrial farmacêutica baseado nas oportunidades descritas na introdução.

Especificamente, foi utilizada no estudo a ferramenta de qualidade Diagrama de Causa e Efeito, conhecida como Diagrama de Ishikawa e também se realizou um estudo do processo produtivo calculando o índice de capacidade do processo *Cpk*.

Buscou-se também demonstrar que estas análises em conjunto melhoram muito a análise de dados, em investigação e na proposição de melhorias para os processos da indústria farmacêutica. Sendo, portanto, ferramentas importantes para a rotina.

1.2 Escopo

Como escopo deste estudo, foi selecionado como alvo: o medicamento PREMAXIN 200mg (nome fictício), os estudos de estabilidade realizados pela empresa que produz este medicamento, bem como seu processo produtivo.

PREMAXIN 200mg é um produto farmacêutico líquido, contendo somente um princípio ativo, o qual é formulado para atender ao valor alvo de 200 mg/mL.

O estudo proposto e realizado neste trabalho foi direcionado para a indústria farmacêutica, porém este estudo poderá se estender para indústria química, indústria alimentícia ou qualquer empresa para a qual a regulamentação requeira estudos de estabilidade ou que, proativamente, a empresa veja como oportunidade conhecer melhor a estabilidade dos seus produtos e processos, agregando assim qualidade e valor aos produtos, à marca e à empresa.

2. FUNDAMENTAÇÃO

Este capítulo abrange uma breve história do crescimento da indústria farmacêutica no mundo, referenciando as diferentes regulamentações que regem este setor, existentes entre os principais países do mundo e relacionar com as regulamentações existentes no Brasil, principalmente relacionado ao assunto Estudo de Estabilidade. Adicionalmente, também mencionará sobre o uso da estatística para avaliação dos dados gerados em estudos de estabilidade.

2.1 História da indústria farmacêutica

Após a segunda Revolução Industrial, fim do século XIX, foi a época em que se deu a ascensão da indústria farmacêutica no mundo. Países de primeiro mundo (Europa e Estados Unidos) gozavam de estabilidade financeira e solidez política, condição essa que permitiu o início de estudos científicos nunca antes vistos, e sendo assim, o berço e a base para a construção dos primeiros laboratórios farmacêuticos do mundo.

Era uma época de grandes obras para desenvolvimento dos países, o que gerou a necessidade cada vez maior de medicamentos, uma vez que o trabalho humano era muito exaustivo e braçal, levando a muitas enfermidades. As pessoas possuíam baixa expectativa de vida.

A partir de então, grandes descobertas de medicamentos até hoje utilizadas foram ocorrendo, como é o caso do descobrimento da penicilina por Alexander Fleming, o primeiro antibiótico do mundo, capaz de combater ampla gama de bactérias, causadoras de várias infecções que tiravam a vida humana.

A partir do século XX, a indústria farmacêutica foi crescendo com a manufatura dos medicamentos. Entretanto após a década de 40, os avanços científicos e tecnológicos observados resultaram no desenvolvimento de uma grande quantidade de novos produtos. Naquele momento, as indústrias farmacêuticas incorporaram o processo denominado integração vertical, associando à produção de matérias-primas, a pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, além da formulação e comercialização.

As indústrias foram se internacionalizando, conquistando posição de liderança, especialmente após a década de 1950, com base no bloco de inovações

que se iniciou nos países desenvolvidos, principalmente nos Estados Unidos e alguns países europeus, e foi transposto para os países em desenvolvimento, inclusive o Brasil.

Atualmente, as grandes companhias farmacêuticas são multinacionais, atuando em diversos países, onde também precisam atender os requisitos regulatórios exigidos por cada um deles e investem grande parte de seu faturamento em pesquisa e inovação.

Vale ressaltar que junto com o crescimento da indústria também houve o crescimento no padrão de qualidade das mesmas, exigido também pelos órgãos regulatórios de cada país que passaram a exigir um padrão cada vez maior de qualidade para a manufatura de medicamentos, visando assim garantir a segurança, integridade e eficácia destes produtos.

2.2 Importância do estudo de estabilidade para a indústria farmacêutica

Um dos requisitos mandatórios nas legislações de todo o mundo para o registro e liberação de comercialização de um novo produto farmacêutico. É a garantia de estabilidade de suas propriedades físicas, químicas e microbiológicas durante o período estipulado de prazo de validade. E não é somente pensando nas exigências regulatórias, mas também pensando no bem estar do paciente/animal que irá utilizar o medicamento, uma vez que a degradação de produtos pode levar à formação de compostos tóxicos ou mesmo à ocorrência de falha terapêutica por não fazer o efeito desejado do produto.

Segundo a ANVISA, o Teste de Estabilidade é o conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de conservação em embalagem e condições de armazenamento especificadas.

Vale ressaltar que é desejável que o estudo de estabilidade faça parte da fase de desenvolvimento do produto, uma vez que tal estabilidade pode ser avaliada desde o teste piloto de bancada para a definição da formulação a ser registrada, passando pelo lote-piloto comercial e após pelo deferimento junto à ANVISA (ou qualquer outro órgão regulatório). Uma vez aprovado, a empresa farmacêutica terá o direito de produzir o medicamento em escala industrial para a comercialização.

Mediante esta necessidade, conseguimos visualizar a importância da condução dos estudos de estabilidade, que tem por objetivo avaliar o comportamento do produto em determinado espaço de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término de validade.

2.3 Regulamentações para estudo de estabilidade no Brasil e no mundo

Ao redor do mundo, os países com suas regulamentações locais foram elaborando e adotando guias para condução de estudos de estabilidade.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) iniciou, em 1988, um trabalho referente à estabilidade de produtos farmacêuticos, e em 1996 lançou um guia para condução de estudos de estabilidade (*Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms*) que define estabilidade farmacêutica como a capacidade de o produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade (WHO, 1996).

Nos Estados Unidos (EUA), o órgão regulamentador FDA (*Food and Drug Administration*), elaborou sua regulamentação CFR 21 parte 211, atualizada em 1º de abril de 2015, a qual trata de boas práticas de fabricação para produtos farmacêuticos, sendo que na subparte 1.211.166 constam os requerimentos para estudo de estabilidade. Já na divisão para produtos veterinários CVM (*Center for Veterinary Medicine*), foi lançado em 9 de dezembro de 2008 como parte do seu Guia para Indústria (*Guideline for Industry*), o guia de estabilidade de medicamentos (*Drug Stability Guideline*) específico para produtos veterinários.

Na Europa, o órgão regulamentador EMEA (*European Medicines Agency*), possui nas versões atualizadas em 2003, os guias para teste de estabilidade em novos produtos (CPMP/ICH/2736/99) e em produtos já existentes (CPMP/QWP/122/02), e para produtos veterinários os guias para teste de estabilidade em novos produtos (EMA/CVMP/VICH/899/99) e produtos já existentes (EMA/CVMP/846/99), atualizados em 2005 e 2002 respectivamente.

Além de todas essas regulamentações e guias de cada país, existe o conselho internacional ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical*

Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), o qual se consolidou em abril de 1990, com participação da União Européia, Japão e Estados Unidos, com o intuito de harmonização dos requerimentos regulatórios. Esta comissão já lançou vários guias e treinamentos, inclusive no assunto de estudo de estabilidade, e devido ao alto conceito adquirido pela competência e qualidade técnica, atualmente os guias do ICH são amplamente utilizados. Para o tema de estudo de estabilidade, existem os guias Q1A a Q1F que trazem os requerimentos para teste de estabilidade.

No Brasil, os estudos de estabilidade para produtos de uso humano devem ser realizados segundo o Guia para realização de Estudos de Estabilidade da ANVISA (Resolução – RE nº 01, de 29 de Julho de 2005) e para produtos de uso animal, o MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) aprovou, em 12 de maio de 2005, o Regulamento técnico para testes de estabilidade de produtos farmacêuticos de uso veterinário, a Instrução Normativa 15/2005.

É possível fazer uma reflexão sobre a partir de quando, na história da indústria farmacêutica, foi visualizado como necessário que se estudasse a estabilidade dos produtos ao longo do prazo proposto de validade. Considerando-se que as primeiras indústrias farmacêuticas foram estabelecidas na década de 40 e os regulamentos e guias começaram a ser elaborados em torno da década de 80, podemos concluir que 40 anos foram necessários para esta iniciativa, e enquanto isso os produtos farmacêuticos continuavam a ser produzidos e utilizados sem qualquer avaliação da eficácia do produto por todo seu tempo de validade. Se formos falar somente de Brasil, essa demora foi ainda maior, pois somente após os anos 2000, os órgãos públicos começaram a elaborar as normas e exigir os estudos.

No Brasil, conforme a regulamentação estabelecida referente às zonas climáticas do mundo, em que os países são distribuídos em cada zona climática, possuindo condições de temperatura e umidade específicas, o estudo de estabilidade de longa duração (durante todo o tempo do prazo de validade) é realizado à temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade de $75\%\text{UR} \pm 5\%\text{UR}$. Já o estudo de estabilidade acelerado (condição de stress) é realizado a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\%\text{UR} \pm 5\%\text{UR}$. Essa é a condição especificada para países que estão na chamada Zona IV. Ao redor do mundo há outras classificações de zonas, que dependem das condições climáticas de cada país.

Definições contidas no Guia para a realização de estudos de estabilidade da ANVISA RE nº 1, de 29 de Julho de 2005:

- Estudo de estabilidade acelerado: projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Este estudo, na maioria das vezes, dá o prognóstico dos resultados que serão encontrados no estudo de estabilidade de longa duração (ANVISA). Geralmente é conduzido por 6 meses para projetar um prazo de 24 meses de validade.

- Estudo de estabilidade de longa duração: projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante o prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento (ANVISA).

2.4 Condução de estudo de estabilidade de longa duração

No guia para realização de estudos de estabilidade, resolução RE nº 01 da ANVISA, é estabelecida a frequência de testes para os estudos de longa duração, sendo estes 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para os testes de doseamento de princípio ativo, quantificação de produtos de degradação, dissolução e pH (quando aplicável), utilizando de métodos analíticos validados.

Para condução dos testes, é estabelecida, em protocolos de estudo, a estratégia, as análises, os métodos analíticos, as especificações dos testes e métodos de análises, e após a finalização do estudo é elaborado em relatório final com os dados.

2.5 Uso de métodos estatísticos para avaliação de estudo de estabilidade de longa duração

A ANVISA não prevê na resolução a necessidade de analisar estatisticamente os resultados obtidos com os estudos ao longo do tempo, e, portanto não é uma prática da indústria brasileira tal avaliação. A avaliação realizada é somente se os resultados se apresentaram dentro das especificações estabelecidas.

Entretanto, tanto o FDA quanto EMEA e o ICH recomendam a avaliação dos dados através do uso de análise estatística, sendo essa uma boa prática adotada para conhecer a tendência de degradação de cada produto farmacêutico, podendo auxiliar na solicitação da extrapolação de prazo de validade.

Portanto, utilizando métodos estatísticos é possível confirmar e prever a tendência de degradação dos ativos de produtos farmacêuticos, e com isso garantir a segurança do seu prazo de validade.

Como não é mandatório o uso de ferramentas estatísticas, e quando recomendado, não é estabelecido o tipo de análise ideal, é possível realizar uma análise do histórico calculando a taxa de degradação média do princípio ativo, bem como utilizar ferramentas estatísticas mais sofisticadas, sendo esta uma escolha de cada empresa. O importante é que qualquer avaliação realizada já representa um ganho no sentido de agregar qualidade ao produto e segurança ao paciente. Mas é importante ressaltar que, para isso, é necessário recursos de pessoas, e case opte por métodos mais sofisticados, recursos de tecnologia, o que acaba por aumentar o custo para o produto.

2.6 Revisão da literatura

A pesquisa bibliográfica teve foco na comparação das regulamentações brasileiras e estrangeiras para estudo de estabilidade em fármacos, sendo que foram consultadas as normas para produtos de saúde humana (ANVISA) e também produtos para saúde animal (MAPA), bem como as regulamentações dos órgãos dos Estados Unidos (FDA) e União Europeia (EMA) e da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) regulamenta, através da instrução normativa IN15/2005, a norma para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, sendo que o objetivo deste regulamento define os critérios para prever, determinar e monitorar o prazo de validade dos produtos.

Esta instrução normativa, além das definições sobre os diferentes tipos de estudo, também determina as condições climáticas necessárias para a realização dos estudos. De acordo com a IN15/2005, o mundo está dividido em quatro zonas climáticas. Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos observando-se os

critérios estabelecidos para a zona climática para a qual o produto é destinado. O Brasil situa-se na zona climática IV (quente e úmida), portanto, para medicamentos cuja recomendação seja conservar à temperatura ambiente, o teste deverá ser conduzido à temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa de $65\% \pm 5\%$.

Com relação às análises realizadas durante o estudo, a norma IN15/2005 somente requer que sejam descritos o plano de estudo adotado, os métodos analíticos utilizados, que sejam informados os dados sobre a validação dos métodos analíticos utilizados e resultados dos testes.

Fazendo um comparativo com a Resolução RE nº1, de 29 de julho de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual se trata de um guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos de uso humano, as condições climáticas preconizadas para a zona climática à qual o Brasil pertence, zona IV, possuem as especificações de temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa de $75\% \pm 5\%$, ou seja, a umidade relativa é menor em 10% comparada com a instrução normativa IN15/2005 do MAPA, esta sendo a única diferença encontrada, uma vez que os requerimentos sobre os testes realizados são praticamente os mesmos, e avaliando os tempos de análises requeridos para avaliação também são os mesmos, sendo estes: 0; 3; 6; 9; 12; 18 e 24 meses para estudos de estabilidade de longa duração.

Nenhuma referência bibliográfica pesquisada solicita a implementação de um limite de aceitabilidade por período de análise; entretanto a proposta deste estudo é para que os departamentos de qualidade das indústrias farmacêuticas possam assegurar que os produtos estão sendo liberados para o mercado com uma potência de princípio ativo que está considerando a degradação ao longo do tempo deste ativo e assim agregar qualidade e segurança ao produto. Sabe-se que há a degradação natural dos princípios ativos, a qual não é considerada nesta análise, e portanto, no momento da liberação do produto, não há a total garantia de que o mesmo atenderá o limite regulatório durante todo o tempo de validade do mesmo.

Para comparação da abordagem utilizada nas normas brasileiras citadas acima com abordagem em outros países, será utilizado o guia ICH Q1 a Q1E (*Guidance for Industry – Stability testing*), os quais são adotados na União europeia, Japão e Estados Unidos. Adicionalmente, também foi pesquisado nas normas regulamentadoras dos principais países (como Estados Unidos - FDA e União Européia - EMEA) sobre a abordagem e requerimentos para condução de estudos

de estabilidade, bem como a recomendação de utilizar métodos estatísticos para avaliação do prazo de validade proposto para produtos farmacêuticos de uso humano e veterinários.

Na Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, são encontradas informações referentes aos métodos analíticos utilizados na análise de teor dos produtos registrados no Brasil. Adicionalmente, o capítulo 8 da farmacopeia possui informações sobre procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios de rotina, no qual é possível confirmar a tendência da análise no âmbito da indústria farmacêutica.

CONTADOR (2010) fez importantes contribuições para este estudo, especificamente através do capítulo 15 – Controle Estatístico de Processo, páginas 169 a 179. Neste capítulo traz as informações sobre estudo de capacidade de processo, bem como detalhamento e aplicação das ferramentas do Histograma e Diagrama de Ishikawa, utilizadas neste estudo.

BOLTON & SANFORD (2004) e SHIEN (2007) contribuíram com conhecimentos sobre aplicação estatística na área industrial farmacêutica.

2.7 Diagrama de causa e efeito (Diagrama de Ishikawa)

Para este estudo foi utilizada uma das ferramentas da qualidade mais exploradas, quando a intenção é de investigar problemas de qualidade, o Diagrama de Ishikawa.

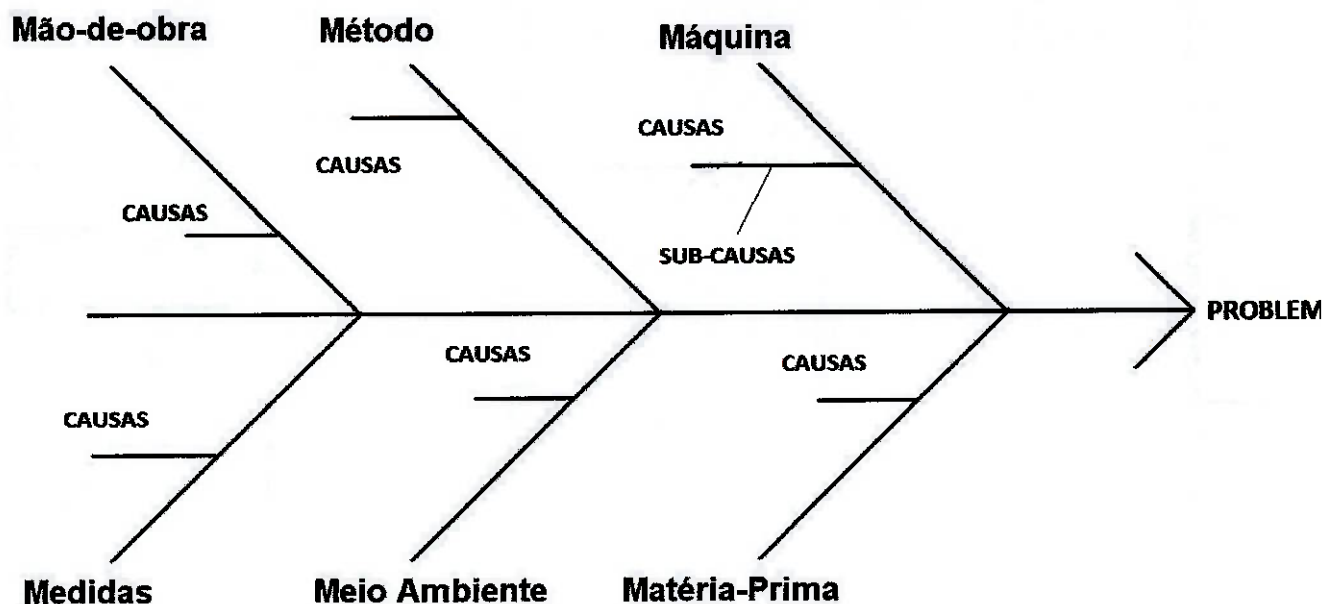
A história desta ferramenta começa com Kaoru Ishikawa, um químico japonês, que trabalhou no desenvolvimento de uma estratégia da qualidade, a qual foi muito importante para o Japão. No ano de 1982, Ishikawa elaborou um modelo de diagrama de causa e efeito, hoje conhecido como Diagrama de Ishikawa. Atualmente, este modelo é amplamente utilizado uma vez que se apresenta como uma eficiente ferramenta de qualidade e de fácil utilização para análise e solução de problemas.

O diagrama de causa e efeito consiste de uma figura formada por linhas e símbolos, representando a relação entre um efeito e suas possíveis causas (CONTADOR, 2010). Para a construção do diagrama utilizam-se as seis categorias principais (6 M's) sendo elas Meio Ambiente, Mão de Obra, Máquinas, Métodos,

Materiais e Medição. As categorias principais podem ser subdivididas em categorias ou causas secundárias.

O mesmo deve ser construído traçando-se, primeiramente, uma linha horizontal (eixo principal) na qual, em sua extremidade, é descrito o efeito (problema a ser solucionado). Feito isto, seis flechas diagonais devem ser traçadas, cada uma representando um conjunto de causa principal, para avaliação dos 6 M's. Por fim, flechas horizontais são traçadas em cada conjunto de causas principais, descrevendo as causas secundárias para cada item. Vide figura 1 a seguir:

Figura 1: Modelo de Diagrama de Ishikawa



Fonte: o próprio autor, 2016

2.8 Histograma

Existem muitas ferramentas estatísticas úteis para analisar e controlar processos, uma delas é o Histograma que tem propósito de demonstrar graficamente a distribuição de frequência de um conjunto de dados agrupados. (CONTADOR, 2010)

O Histograma é uma importante ferramenta de avaliação a ser realizada de forma preliminar em qualquer estudo, podendo indicar se a distribuição de dados se aproxima de uma função normal ou se há mistura de população, quando se apresentam bimodais.

2.9 Estudo de Capacidade do Processo

Os estudos de capacidade de processo têm por objetivo verificar se um processo estável atende ou não às especificações de engenharia do produto. Essa análise costuma ser realizada por meio do cálculo e interpretação de índices específicos para tal finalidade. O índice *Cpk* avalia a distância da média do processo aos limites da especificação, tomando aquela que é menor e, portanto, mais crítica em termos de chances de se produzirem itens fora da especificação. Se *Cpk* > 1, então o processo será capaz. (CONTADOR, 2010).

Para o cálculo do índice de *Cpk*, é necessário realizar primeiramente o cálculo da média e desvio padrão da população de dados existentes, segundo a fórmula:

$$Cpk = \text{mínimo} \left[\frac{LSE - \text{média}}{3 \times \text{Desvio Padrão}}, \frac{\text{média} - LIE}{3 \times \text{Desvio Padrão}} \right]$$

Onde: LSE = Limite superior de especificação

LIE = Limite inferior de especificação

3. ESTUDO DE CASO

3.1 Caracterização da oportunidade no estudo de estabilidade

PREMAXIN 200mg é um produto manufaturado na forma farmacêutica líquida para uso humano, sendo manufaturados, em média, 80 lotes por ano. Para todos os lotes fabricados são retiradas amostras ao longo do processo produtivo para realização de testes físicos e químicos, os quais possuem especificações mínima e máxima que foram estabelecidas no desenvolvimento do produto e registradas no órgão regulador brasileiro ANVISA, sendo que um dos testes realizados é o de quantificação de teor do princípio ativo. Este produto é formulado para ter 200mg/ml de princípio ativo por lote, sendo que sua especificação mínima e máxima é de 170 a 230 mg/ml, respectivamente.

Este produto foi registrado e aprovado pela ANVISA há mais de 10 anos e tem definido 24 meses como prazo de validade na condição de armazenamento à temperatura de no máximo 30°C.

Portanto, conforme requerido pela agência regulatória ANVISA, pelo menos para um lote por ano é iniciado um estudo de estabilidade na condição de temperatura 30°C e umidade relativa de 75%, sendo estas as condições de zona IV à qual o Brasil faz parte. Para este estudo, as amostras são mantidas em câmaras climáticas qualificadas durante todo o tempo do estudo, que asseguram as condições de temperatura e umidade estabelecidas e são monitoradas rotineiramente.

Durante os estudos realizados, foram retiradas amostras das câmaras climáticas a cada tempo de análise (0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 e 24 meses) e realizados testes físicos e químicos para verificar diversos atributos do produto conforme especificação, entre eles o teor do princípio ativo para verificar se havia qualquer degradação do mesmo. Anteriormente, os resultados eram somente comparados com a especificação do produto registrada na ANVISA e concluídos como satisfatórios caso todos os resultados apresentassem de acordo com as especificações, não era realizado qualquer tipo de estudo estatístico para avaliar tendência de degradação do princípio ativo.

A oportunidade identificada foi a de utilizar os conhecimentos obtidos no curso e realizar uma análise no histórico de dados do estudo de estabilidade do produto,

para então calcular a taxa de degradação média do produto ao longo do prazo de validade do produto.

Após determinada esta taxa de degradação, baseado no histórico do produto, aplicar esta taxa à especificação mínima de teor do produto (LIE), e assim determinar um limite mínimo de aceitação para o teste de quantificação de teor de princípio ativo para os lotes a serem manufaturados, no futuro, para este produto.

Com isso, os lotes fabricados serão liberados ao mercado com mais segurança de que, o mesmo atenderá o prazo de validade.

3.2 Caracterização da oportunidade no processo produtivo

Uma vez estabelecido um limite mínimo de aceitação para o teste de quantificação do teor do princípio ativo para o produto em questão, faz-se necessário verificar se este limite é viável ao processo produtivo atual, pois se o novo limite de aceitação fosse aplicado imediatamente ao processo sem antes avaliar sua viabilidade, poder-se-ia ter eventual rejeição de lote caso o limite mínimo de aceitação não fosse atendido. Sabendo-se que pode haver variações no processo produtivo o qual pode levar às variações de teor encontrado entre lotes no produto, foi prudente que se fizesse uma avaliação prévia desta viabilidade, e esta foi a oportunidade encontrada para aplicação dos conhecimentos agregados durante o curso de especialização.

Para este estudo foram analisados os resultados do teste de teor do princípio ativo, realizados ao final da produção em todos os lotes produzidos no período de 12 meses do produto PREMAXIN 200mg, e assim verificou-se a viabilidade de aceitação do novo limite apontado pelo processo.

Adicionalmente, com os mesmos dados, foi avaliada a capacidade atual do processo produtivo e utilizada ferramenta da qualidade aprendidas no curso com o intuito de reduzir a variabilidade de princípio ativo entre lotes, para então ter a segurança na aplicação do novo limite de aceitação.

3.3 Avaliação da taxa de degradação nos estudos de estabilidade

A medição da taxa de degradação de um fármaco é um importante parâmetro no desenvolvimento e formulação de produtos. Esta taxa pode ser frequentemente

determinada a partir de gráficos de potência (ou log de potência) *versus* tempo de estocagem, em que a relação da potência e tempo é conhecida ou assumida como sendo linear. O FDA tem sugerido a avaliação de três lotes para determinação do prazo de validade. (*Pharmaceutical Statistics, 2004*); entretanto, para este estudo, foram utilizados todos os estudos de estabilidade já realizados para o produto em questão, com o intuito de aumentar o número de dados e a eficiência na análise.

O intervalo de tempo a ser escolhido para a análise de potência depende das inúmeras características de produto e da estabilidade do mesmo. Um ótimo *design* para estatística para estudos de estabilidade seria realizar análises mensais de potência durante o período de validade, mas este tipo de design fica impraticável e custoso para as empresas. Além disso, esse *design* é baseado na degradação linear durante o período avaliado, o que, na prática, podem ocorrer casos em que a degradação se apresenta de forma não linear.

Com o intuito de ter mais resultados entre a análise inicial e final, para verificar a linearidade da degradação e também para satisfazer os requerimentos regulatórios, um razoável cronograma para testes de potência seria, em condições ambiente de temperatura e umidade, os tempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses. (*Pharmaceutical Statistics, 2004*). O que já é o solicitado pela ANVISA no Brasil.

Para este estudo de caso, foi selecionado um produto farmacêutico de nome fictício PREMAXIN 200, o qual tem um histórico de 10 lotes com estudos de estabilidade. Inicialmente, o prazo de validade estabelecido no momento do registro do produto na ANVISA foi de 24 meses. Este produto foi analisado quanto ao teor do princípio ativo nos seguintes períodos: 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 e 24 meses, e a intenção foi a de obter o maior número de amostras e dados para a construção da curva de degradação do ativo.

No quadro 1 a seguir, apresenta-se o histórico dos dados obtidos nas análises realizadas em laboratório para quantificar o teor do princípio ativo em cada tempo de análise durante o período de prazo de validade do produto. O passo a passo da análise realizada, é detalhada a seguir:

1º Passo: Compilação dos dados de análise de teor do ativo dos estudos de estabilidade entre 2006 e 2015

Dados: Especificação mínima de teor do princípio-ativo: 170,0 mg/mL

Especificação máxima de teor do princípio-ativo: 230,0 mg/mL

Quadro 1: Dados histórico de estudo de estabilidade

| Ano Lote / Tempo | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0 meses | 200,3 | 204,9 | 209,2 | 211,5 | 206,7 | 203,4 | 207,9 | 202,1 | 210,6 | 209,8 |
| 3 meses | 196,6 | 197,0 | 194,6 | 199,8 | 197,0 | 192,5 | 195,4 | 191,2 | 198,9 | 199,9 |
| 6 meses | 194,7 | 194,9 | 192,7 | 196,3 | 194,0 | 190,8 | 193,6 | 190,9 | 195,3 | 196,9 |
| 9 meses | 192,5 | 191,4 | 189,9 | 185,9 | 187,9 | 186,9 | 193,5 | 189,8 | 192,3 | 192,9 |
| 12 meses | 191,4 | 189,3 | 187,1 | 182,1 | 185,1 | 183,5 | 185,7 | 182,7 | 191,0 | 187,4 |
| 15 meses | 187,4 | 188,9 | 182,3 | 181,8 | 182,1 | 180,3 | 182,5 | 183,9 | 187,3 | 182,4 |
| 18 meses | 186,3 | 183,7 | 179,9 | 180,9 | 184,9 | 178,6 | 180,4 | 178,3 | 180,4 | 181,6 |
| 21 meses | 183,1 | 182,7 | 178,8 | 177,7 | 178,8 | 175,4 | 176,2 | 179,4 | 173,9 | 177,8 |
| 24 meses | 171,7 | 176,6 | 173,4 | 172,1 | 177,4 | 173,6 | 175,2 | 177,2 | 174,9 | 172,6 |

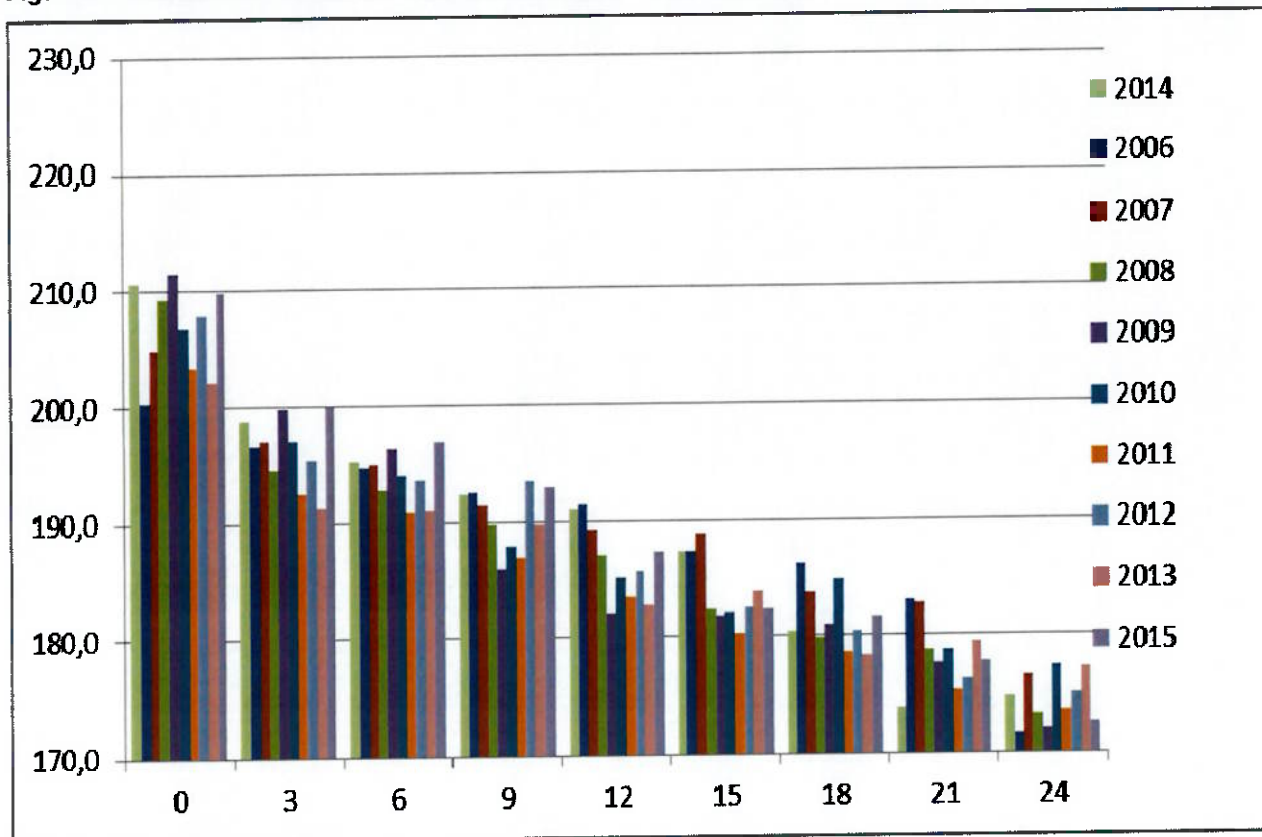
Para cada estudo de estabilidade acima, foi plotado um gráfico no *software* Excel para avaliar a curva de degradação do ativo individualmente por estudo. Os gráficos encontram-se no apêndice A deste estudo.

Na análise dos gráficos é possível verificar que a curva segue um padrão de degradação gradual ao longo do tempo, atendendo à especificação mínima de 170mg/ml em 24 meses de validade.

2º Passo: Análise do Conjunto de Lotes 2006 a 2015

Para uma melhor avaliação foram plotados em um gráfico único os resultados obtidos ao longo do estudo de estabilidade de 24 meses de todos os lotes avaliados.

Figura 2: Estudos de estabilidade Premaxin 200mg/ml – Ano 2006 a 2015



Fonte: o próprio autor, 2016

Nota-se que cada lote teve uma degradação específica, com variações que podem ser de diversas fontes, como, por exemplo: teor inicial do ativo, variação analítica, entre outros, entretanto quanto ao comportamento de degradação, é possível assumir, avaliando a figura 2, que a mesma se comporta da mesma forma para todos os lotes.

3° Passo: Avaliando a média dos resultados encontrados por tempo de análise

Para realizar a avaliação da taxa de degradação média, foi calculada a média dos resultados de cada tempo de análise, e os resultados estão reportados no quadro 2 a seguir.

Quadro 2: Resultados dos estudo de estabilidade com a média por tempo de análise

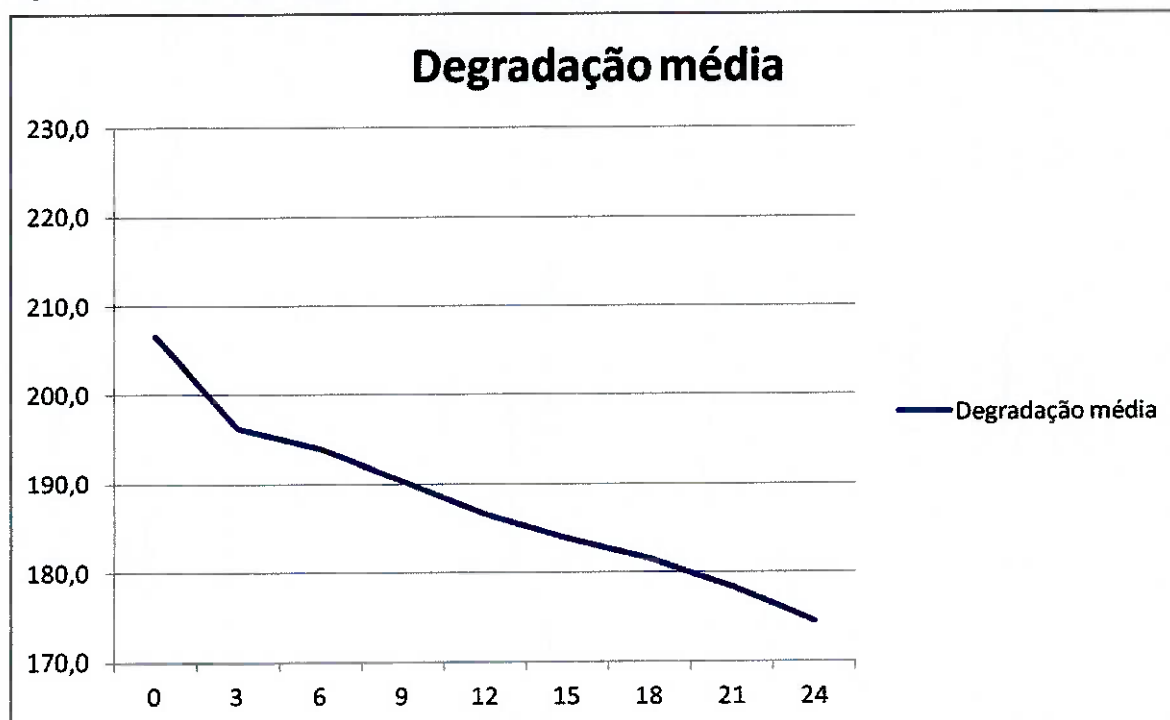
| Ano Lote / Tempo | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | Média por tempo |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------|
| 0 meses | 200,3 | 204,9 | 209,2 | 211,5 | 206,7 | 203,4 | 207,9 | 202,1 | 210,6 | 209,8 | 206,6 |
| 3 meses | 196,6 | 197,0 | 194,6 | 199,8 | 197,0 | 192,5 | 195,4 | 191,2 | 198,9 | 199,9 | 196,3 |
| 6 meses | 194,7 | 194,9 | 192,7 | 196,3 | 194,0 | 190,8 | 193,6 | 190,9 | 195,3 | 196,9 | 194,0 |
| 9 meses | 192,5 | 191,4 | 189,9 | 185,9 | 187,9 | 186,9 | 193,5 | 189,8 | 192,3 | 192,9 | 190,3 |
| 12 meses | 191,4 | 189,3 | 187,1 | 182,1 | 185,1 | 183,5 | 185,7 | 182,7 | 191,0 | 187,4 | 186,5 |
| 15 meses | 187,4 | 188,9 | 182,3 | 181,8 | 182,1 | 180,3 | 182,5 | 183,9 | 187,3 | 182,4 | 183,9 |
| 18 meses | 186,3 | 183,7 | 179,9 | 180,9 | 184,9 | 178,6 | 180,4 | 178,3 | 180,4 | 181,6 | 181,5 |
| 21 meses | 183,1 | 182,7 | 178,8 | 177,7 | 178,8 | 175,4 | 176,2 | 179,4 | 173,9 | 177,8 | 178,4 |
| 24 meses | 171,7 | 176,6 | 173,4 | 172,1 | 177,4 | 173,6 | 175,2 | 177,2 | 174,9 | 172,6 | 174,5 |

Fonte: o próprio autor ,2016

4° Passo: Determinação da curva de degradação média

Plotando somente as médias no gráfico, encontra-se a seguinte curva média de degradação, representada na figura 3 a seguir:

Figura 3: Curva de degradação média do ativo conforme histórico

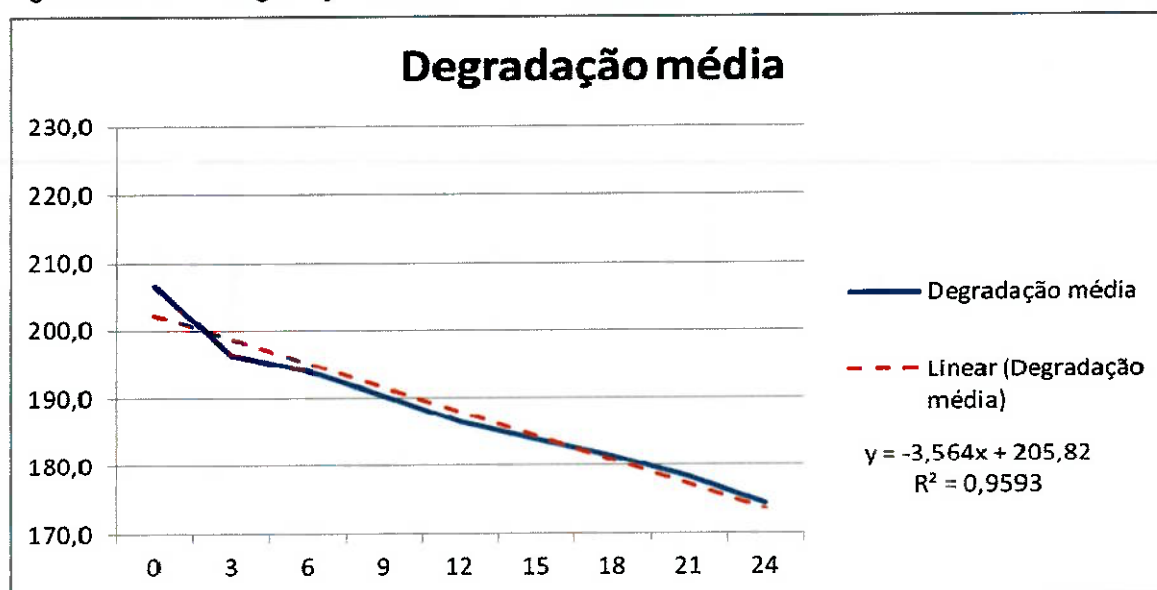


Fonte: o próprio autor, 2016

5º Passo: Cálculo da taxa de degradação

Continuando a análise para determinar a taxa de degradação do ativo, foi possível, com as médias calculadas, definir a linha de tendência linear (tracejada vermelha) e a equação através do software Excel, conforme demonstrado a seguir.

Figura 4: Curva de degradação média do ativo com tendência linear



Fonte: o próprio autor, 2016

Foi escolhido utilizar a linha de tendência linear, com a equação da reta e o R^2 , e avaliando o valor do R^2 encontrado, foi possível assumir que a regressão linear teve um R^2 de aproximadamente 96% demonstrando que a regressão linear é representativa dos dados, representando 96% da distribuição. Portanto, com a base nisso é possível realizar o cálculo da taxa de degradação através da média dos resultados dos estudos de estabilidade já realizados para o produto Premaxin.

Em porcentagem, taxa de degradação média = 15,5% em 24 meses, aplicando aos 200mg/ml, em mg/ml, pode-se assumir que o produto tem uma degradação de 31 mg/ml em 24 meses, portanto, caso o resultado inicial seja 200 mg/ml, o produto tem a tendência de encerrar o prazo de validade de 24 meses com 169 mg/ml, ou seja, não atendendo a especificação mínima de 170 mg/ml.

6° Passo: Determinando um limite de aceitação para teor de ativo aplicando a taxa de degradação calculada

Para garantir que, baseado na tendência histórica de estabilidade, os lotes do produto Premaxin 20 mg/ml atenderão ao prazo de validade de 24 meses estabelecido, após as análises acima realizadas é prudente que se estabeleça um limite de aceitação do lote, para o teste de quantificação do princípio ativo realizado ao final de cada lote de produção.

Aplicando a taxa de degradação de 15,5% ao valor alvo da formulação do produto, teríamos os seguintes limites de especificação e de aceitação:

Limite de especificação máximo de ativo: 230 mg/ml

Limite de aceitação de ativo máximo: < 230 mg/ml

Limite de aceitação de ativo mínimo: > 202 mg/ml

Limite de especificação mínimo de ativo: 170 mg/ml

Ou seja, a partir destas análises, todos os lotes fabricados obrigatoriamente teriam que apresentar teor de ativo da análise inicial entre 202 e 230 mg/ml.

Uma vez que para a formulação do lote, o valor alvo é de 200 mg/ml, precisaríamos adicionar excesso de, no mínimo, 1% do princípio ativo na formulação, para que o lote permanecesse dentro do limite de especificação mínimo durante o prazo de validade de 24 meses.

3.3.1. Conclusão da avaliação dos dados de estabilidade

Após as análises realizadas no histórico de resultados de estudo de estabilidade, podemos concluir que:

- 1- Para o produto em questão, é evidente que o princípio ativo sofre uma degradação de causa desconhecida nesta condição de Zona IV (30°C e 75%UR);
- 2- A tendência linear da degradação se confirma através dos 10 anos de resultados de estudos de estabilidade;
- 3- O limite de aceitação mínimo proposto de 202 mg/ml é maior que o valor alvo do produto (200 mg/ml), sendo necessário adição de excesso de 1% do ativo na fórmula do produto para que se atenda com segurança o prazo de validade.
- 4- Para conhecer as causas da degradação do ativo seria necessário realizar uma investigação aprofundada, para então propor alternativas para o produto.

Após a análise foi possível detectar um potencial risco de qualidade no produto, referente ao mesmo não atender ao prazo de validade de 24 meses por teor do ativo abaixo da especificação. A partir do risco identificado, uma investigação detalhada fez-se necessária para diminuir e eliminar este risco.

3.4 Aplicação do limite de aceitação ao atual processo produtivo

Para avaliar a viabilidade da implementação do limite de aceitação ao atual processo produtivo do produto Premaxin 200mg/mL foi avaliado um histórico de análises de teor de ativo inicial do produto realizadas no ano de 2015.

Basicamente procurou-se avaliar com o processo atual, qual era a porcentagem de lotes que apresentariam resultados fora da proposta de novo limite de aceitação. Além disso, foi elaborado o histograma com os resultados e avaliado a capacidade do processo através do cálculo do *Cpk*, uma vez que, caso seja necessário, incluir um excesso na formulação, seria importante verificar como estava o processo atual.

No quadro a seguir, indicado com a cor vermelha estão os resultados que estão abaixo de 202 mg/ml, ou seja, fora do limite proposto após avaliação dos dados de estabilidade. Na população de dados da tabela (100 lotes), 24% dos lotes ficariam fora do limite.

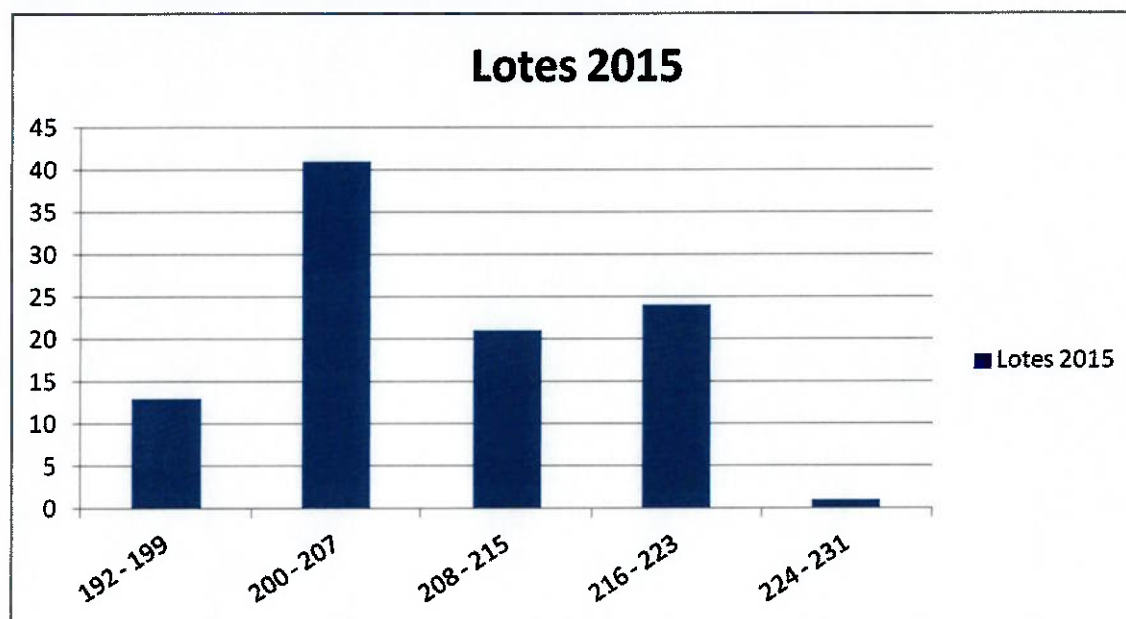
Quadro 3: Resultados análise inicial lotes de 2015 – Premaxin 200 mg/ml

| Lotes 2015 | Resultado Análise Inicial | Lotes 2015 | Resultado Análise Inicial | Lotes 2015 | Resultado Análise Inicial | Lotes 2015 | Resultado Análise Inicial |
|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|
| 001 | 206 | 026 | 222 | 051 | 202 | 076 | 214 |
| 002 | 218 | 027 | 201 | 052 | 214 | 077 | 200 |
| 003 | 209 | 028 | 207 | 053 | 204 | 078 | 218 |
| 004 | 219 | 029 | 200 | 054 | 218 | 079 | 206 |
| 005 | 215 | 030 | 217 | 055 | 202 | 080 | 215 |
| 006 | 201 | 031 | 216 | 056 | 214 | 081 | 215 |
| 007 | 218 | 032 | 220 | 057 | 200 | 082 | 205 |
| 008 | 201 | 033 | 202 | 058 | 207 | 083 | 214 |
| 009 | 217 | 034 | 205 | 059 | 203 | 084 | 202 |
| 010 | 198 | 035 | 214 | 060 | 212 | 085 | 207 |
| 011 | 196 | 036 | 205 | 061 | 207 | 086 | 201 |
| 012 | 214 | 037 | 208 | 062 | 220 | 087 | 209 |
| 013 | 217 | 038 | 206 | 063 | 220 | 088 | 212 |
| 014 | 202 | 039 | 210 | 064 | 203 | 089 | 217 |
| 015 | 206 | 040 | 207 | 065 | 207 | 090 | 216 |
| 016 | 198 | 041 | 220 | 066 | 216 | 091 | 220 |
| 017 | 229 | 042 | 200 | 067 | 215 | 092 | 196 |
| 018 | 218 | 043 | 206 | 068 | 204 | 093 | 193 |
| 019 | 204 | 044 | 201 | 069 | 206 | 094 | 202 |
| 020 | 199 | 045 | 199 | 070 | 206 | 095 | 208 |
| 021 | 208 | 046 | 212 | 071 | 205 | 096 | 197 |
| 022 | 206 | 047 | 192 | 072 | 200 | 097 | 195 |
| 023 | 218 | 048 | 201 | 073 | 213 | 098 | 210 |
| 024 | 198 | 049 | 220 | 074 | 220 | 099 | 220 |
| 025 | 202 | 050 | 196 | 075 | 199 | 100 | 223 |

Fonte: o próprio autor, 2016

1º Passo: Construção do histograma

Figura 5: Histograma dos resultados de teor do ativo - 2015



Fonte: o próprio autor, 2016

É possível verificar que a distribuição não é normal, isto já é um indicativo que os valores não estão distribuídos ao redor da média, os resultados tendem a estar distribuídos acima da média, o que já demonstra uma descentralização do processo.

2º Passo: Cálculo da média, desvio padrão e Cpk do processo atual

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Especificação mínima = | 170 mg/ml |
| Especificação máxima = | 230 mg/ml |
| Média = | 208 mg/ml |
| Desvio Padrão = | 8,1 |
| Cpk = | 0,9 |

3.4.1. Conclusão da avaliação dos dados de processo

Após as análises realizadas com resultados de teor de ativo nos lotes de 1 ano de produção, podemos concluir que:

- 1- O processo não está centralizado, e não segue uma distribuição normal;
- 2- O processo provou-se não capaz, uma vez que o Cpk calculado ficou $<1,0$;
- 3- O limite de aceitação proposto de 202 mg/ml não é viável ao processo atual, uma vez que aproximadamente 25% dos lotes neste ano não atenderiam a este critério.

- 4- Para implementação do novo limite de aceitação, seria necessário a inclusão de 1% de excesso na formulação além de realizar uma investigação para verificar as causas potenciais para a variação entre lotes que levam ao processo não ser capaz.

3.5 Utilização do Diagrama de Ishikawa

A ferramenta de qualidade escolhida para auxiliar na investigação das causas potenciais dos problemas identificados no estudo de estabilidade e na avaliação do processo produtivo do produto Premaxin 200 mg/ml foi o Diagrama de Ishikawa.

Para a aplicação desta ferramenta foi necessário o envolvimento de um time multidisciplinar da empresa, que tenha conhecimento dos processos, para ajudar na tempestade de ideias (*brainstorming*) e elencar todas as possíveis causas.

Nos itens 3.5.1 e 3.5.2 a seguir apresentam-se os diagramas elaborados com as causas prováveis.

3.5.1. Diagrama de Ishikawa para degradação do ativo

No diagrama de Ishikawa a seguir foram relacionadas todas as causas que poderiam afetar a estabilidade do ativo no produto a ponto de ocorrer a degradação do mesmo.

Figura 6: Diagrama de Ishikawa para investigação de causa referente degradação do princípio ativo



Fonte: o próprio autor, 2016

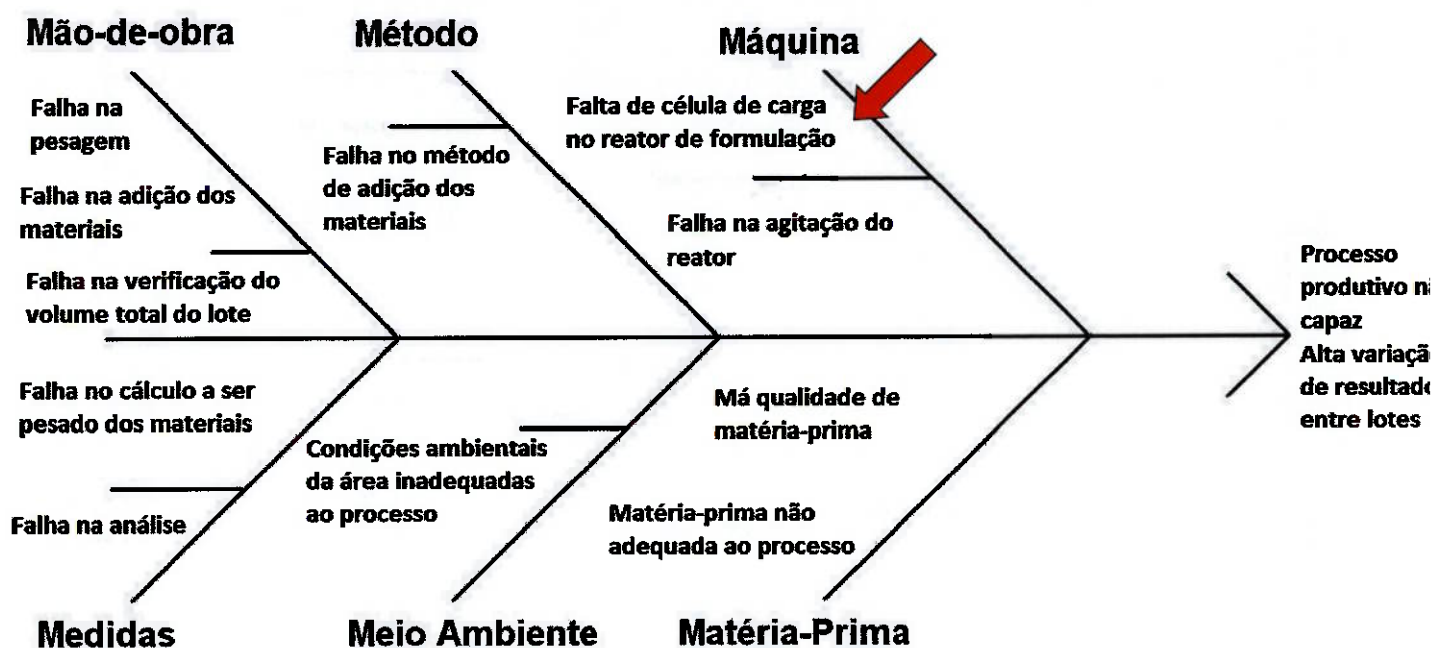
Como principal causa identificada na avaliação do diagrama, a temperatura seria o fator que mais influenciaria na degradação do ativo ao longo do tempo. A justificativa desta afirmação foi levantada durante a investigação, e é devido ao fato de que o mesmo produto Premaxin 200 mg/ml também é fabricado na filial da empresa situada Europa, e nos estudos de estabilidade realizado naquela filial, não foi evidenciada uma degradação na mesma proporção que evidenciada no Brasil, durante o prazo de validade de 24 meses.

Pelo fato de o Brasil estar situado em zona IV, o produto é mantido durante o estudo de estabilidade em 30°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), portanto esta condição seria muito estressante para este ativo em específico. A Europa está situada na zona climática II, de temperatura 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) e umidade relativa de 65% ($\pm 5^\circ\text{C}$), portanto uma condição menos agressiva. Além disso, na Europa, este produto é armazenado em cadeia fria com temperatura de 2 a 8°C.

3.5.2. Diagrama de Ishikawa para variabilidade do processo produtivo

No diagrama de Ishikawa a seguir foram relacionadas todas as causas que poderiam influenciar para aumentar a variabilidade do processo a ponto de ocorrer a descentralização do mesmo e tornando-o não capaz.

Figura 7: Diagrama de Ishikawa para investigação de causa referente processo produtivo

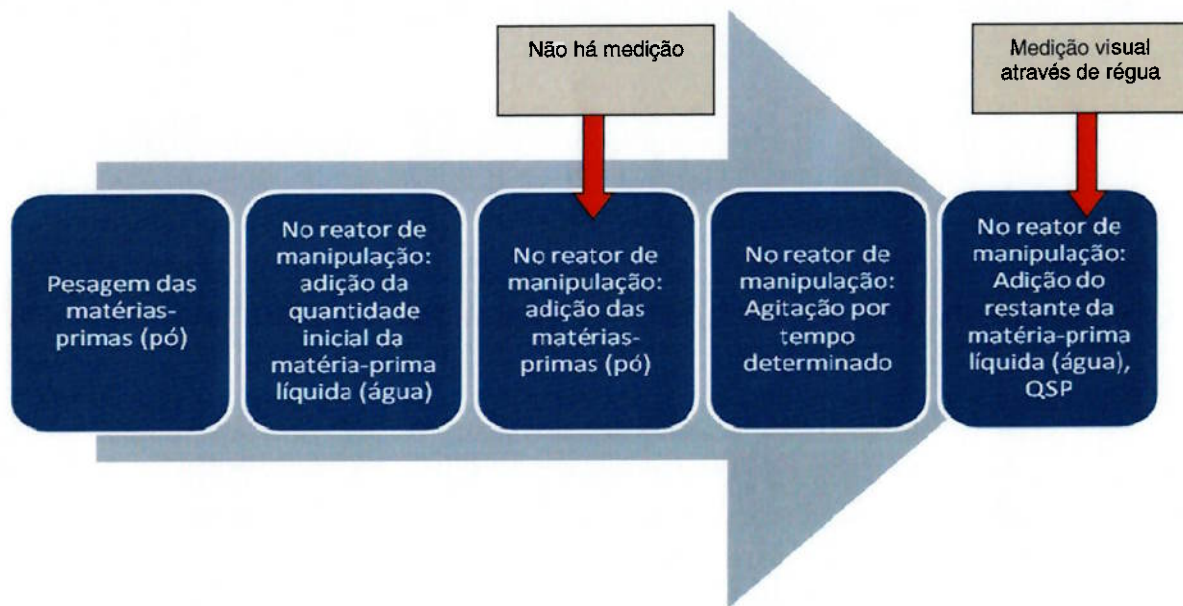


Fonte: o próprio autor, 2016

Durante a investigação, uma das causas levantadas foi na categoria “equipamentos” e como causa secundária a ausência da célula de carga no reator de manipulação.

No processo produtivo em questão, as matérias-primas são todas pesadas antes da etapa de formulação, e depois são adicionadas seguindo as etapas de adição, uma a uma no reator de manipulação, e o peso de cada material considerado (incluindo o princípio ativo) é o que foi pesado inicialmente, a figura a seguir demonstra as etapas do processo.

Figura 8: Fluxograma do processo produtivo



Fonte: o próprio autor, 2016

Conforme levantado pela área operacional, no exercício de *brainstorming*, há duas possibilidades de falhas neste processo que poderiam influenciar na variação de teor do ativo encontrado, ambas relacionadas com a falta de célula de carga (balança) no reator de manipulação:

- 1- Como o reator de manipulação não possui célula de carga (balança) para confirmar a quantidade que foi adicionada de cada material, qualquer perda de processo ocorrido na adição do princípio ativo pode influenciar no resultado de teor do lote. O princípio ativo em questão tem característica de ser um pó muito leve, e durante a adição manual pelo operador, acaba tendo uma perda natural do processo, ao qual não é considerado.
- 2- No fim do processo é adicionado o restante da água, procedimento que é chamado de QSP, que significa que será adicionado o material em quantidade suficiente para o tamanho total do lote. Porém, a medição é realizada visualmente utilizando uma régua pelos operadores, portanto cada operador fará a adição de maneira diferente, sem a célula de carga não é possível saber com certeza o quanto foi adicionado e se está de acordo com o tamanho padrão do lote. Qualquer variação pode resultar em variação no teor do ativo, pela solução estar mais ou menos diluída.

Portanto, na avaliação do diagrama, foi verificado que o fato de o reator de

manipulação do produto não ter a célula de carga, a qual é responsável por confirmar o quanto de material está sendo adicionado durante a formulação dos lotes, pode estar afetando na variação verificada entre lotes.

3.5.3. Ações de melhorias identificadas

Com utilização do Diagrama de Ishikawa, foi possível identificar todas as possíveis causas que poderiam estar levando aos problemas identificados do produto Premaxin 200 mg/ml.

Após serem determinadas as causas mais prováveis, o time multidisciplinar relacionou, no quadro a seguir, quais seriam as propostas de ações de melhoria para ambos os problemas, considerando as barreiras e/ou oportunidades para implementação de cada proposta, para que, então, a direção da empresa seguisse com a decisão, estão apresentadas no quadro 4 a seguir:

Quadro 4: Ações propostas para mitigação das causas

| PROBLEMA | CAUSA PROVÁVEL | AÇÕES PROPOSTAS | BARREIRAS / OPORTUNIDADES |
|---|---|---|--|
| Degradação do ativo durante o prazo de validade | O ativo é um composto químico termo sensível, ou seja, degrada com temperatura. | 1 - Inclusão de 2% de excesso na formulação do produto | Não é permitido uma vez que o órgão regulatório ANVISA não autoriza a inclusão de excesso para justificar degradação na estabilidade |
| | | 2- Alterar condição de armazenamento do produto para cadeia fria 2 a 8°C | Necessidade de realizar novos estudos de estabilidade Histórico da filial da Europa assegura estabilidade ao ativo |
| | | 3 - Diminuir prazo de validade do produto para 12 meses, calculando outro limite de aceitação | Inviabiliza a operação de vendas do produto, 12 meses de validade é um curto período para estoque do produto. |
| Processo produtivo com alta variabilidade Processo Não capaz | Falta de célula de carga no reator de manipulação | 1 - Inclusão de 2% de excesso na formulação do produto | Não é permitido uma vez que o órgão regulatório ANVISA não autoriza a inclusão de excesso para justificar degradação na estabilidade |
| | | 2- Instalação da célula de carga no reator | Investimento no equipamento como melhoria do processo. Após melhoria, realizar novos levantamentos de resultados de teor do ativo |

Fonte: o próprio autor, 2016

As ações acima foram apresentadas para a diretoria que decidiu por implementar as seguintes melhorias:

- 1- Alterar condição de armazenamento do produto para cadeia fria 2 a 8°C
- 2- Instalação da célula de carga no reator de formulação

Com estas medidas, foi possível atacar as duas causas identificadas que seriam causadoras na degradação do ativo durante o prazo de validade e falta de capacidade no processo produtivo com grande variação de teor de ativos entre lotes.

3.6. Implementação de Melhorias x Resultados

3.6.1. Estudo de Estabilidade em Cadeia Fria (2 a 8°C)

Baseado nos estudos realizados na filial da Europa, o armazenamento dos produtos foi alterado para cadeia fria de 2 a 8°C.

Novos estudos de estabilidade nesta condição foram iniciados com 3 lotes do produto em 2015, nesta nova condição proposta, para então fundamentar a alteração de condição de armazenamento.

Por se tratar de um estudo novo, foi proposto que fosse realizada análise a cada dois meses do período de validade do produto, para então serem gerados mais resultados para análise. Nesta condição teremos resultados de teor do ativo nos tempos 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 e 24 meses. Estes resultados servirão utilizados para geração de um novo histórico de dados. O

Os estudos serão finalizados em 2017, devido ao prazo de validade de 24 meses. Entretanto uma análise inicial dos primeiros resultados foi realizada com os resultados obtidos com os tempos 0, 2, 4, 6, 8 meses. No quadro 5 a seguir estão apresentados os dados obtidos e na figura 9 o gráfico que representa a tendência encontrada de degradação do ativo até o momento.

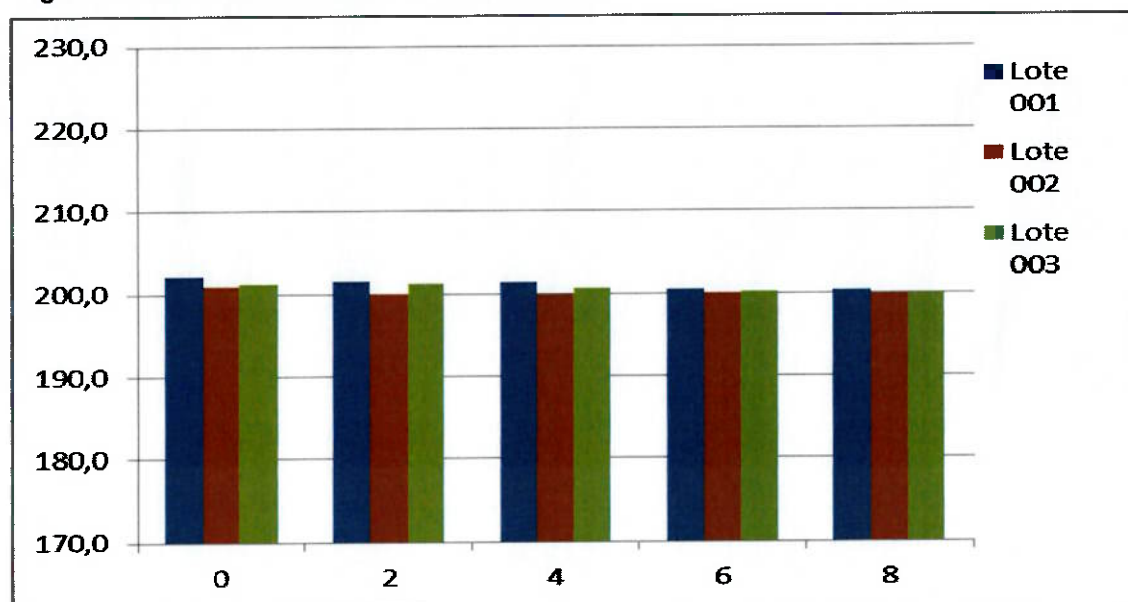
Quadro 5: Resultados estabilidade de 2 a 8°C

| Lote / Tempo | Lote 001 | Lote 002 | Lote 003 |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Inicial | 202,2 | 200,9 | 201,2 |
| 2 meses | 201,6 | 200,1 | 201,3 |
| 4 meses | 201,4 | 199,9 | 200,7 |
| 6 meses | 200,5 | 200,1 | 200,2 |

| | | | |
|----------------|-------|-------|-------|
| 8 meses | 200,3 | 199,8 | 199,9 |
|----------------|-------|-------|-------|

Fonte: o próprio autor, 2016

Figura 9: Gráfico resultados estabilidade de 2 a 8°C



Fonte: o próprio autor, 2016

É possível verificar que praticamente não houve degradação do ativo em oito meses de estabilidade. Ficando nos três lotes com resultados estáveis e muito próximo do alvo do produto de 200 mg/ml.

Fazendo um comparativo com os resultados na condição de 30°C, nota-se que o produto se manteve mais estável nesta nova condição proposta.

Os estudos continuarão em andamento, mas já é possível verificar um ganho na qualidade do mesmo, uma vez que se mostra muito mais estabilizado comparando com a condição anterior.

3.6.2. Capacidade do processo produtivo

A partir da decisão da companhia, a célula de carga foi instalada no reator de formulação, e após testes iniciais, qualificação do equipamento e validação do processo, a rotina de produção retornou ao normal.

Após 50 lotes fabricados, foi realizada nova avaliação dos dados de teor de ativo e os resultados encontrados foram muito satisfatórios, conforme apresentado no quadro 5 a seguir:

Quadro 6: Resultados de teor do ativo – Lotes 2016 (após melhorias)

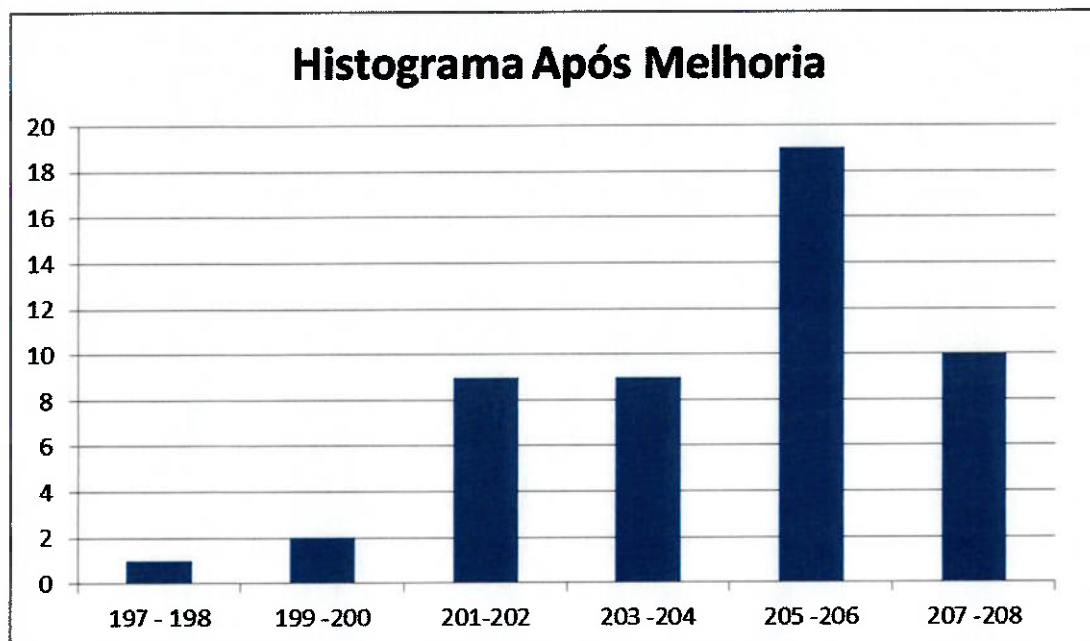
| Lotes 2016 | Resultado Analise Inicial | Lotes 2016 | Resultado Analise Inicial |
|-------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| 001 | 197 | 026 | 208 |
| 002 | 207 | 027 | 205 |
| 003 | 202 | 028 | 207 |
| 004 | 206 | 029 | 208 |
| 005 | 208 | 030 | 202 |
| 006 | 201 | 031 | 203 |
| 007 | 205 | 032 | 204 |
| 008 | 203 | 033 | 205 |
| 009 | 206 | 034 | 206 |
| 010 | 205 | 035 | 205 |
| 011 | 205 | 036 | 204 |
| 012 | 202 | 037 | 203 |
| 013 | 203 | 038 | 202 |
| 014 | 206 | 039 | 200 |
| 015 | 205 | 040 | 201 |
| 016 | 206 | 041 | 202 |
| 017 | 204 | 042 | 200 |
| 018 | 207 | 043 | 206 |
| 019 | 205 | 044 | 205 |
| 020 | 202 | 045 | 204 |
| 021 | 206 | 046 | 204 |
| 022 | 207 | 047 | 205 |
| 023 | 207 | 048 | 206 |
| 024 | 205 | 049 | 207 |
| 025 | 207 | 050 | 201 |

Fonte: o próprio autor, 2016

Com os dados coletados, primeiramente foi construído um histograma para avaliar a distribuição dos resultados.

Na figura 8 a seguir, é possível visualizar que a distribuição do processo após melhorias seguem um padrão de normalidade. Nota-se que os resultados se apresentaram mais próximo à média do processo, muito diferente do comportamento do processo observado anteriormente.

Figura 10: Histograma dos resultados após melhoria



Fonte: o próprio autor, 2016

Após a avaliação do histograma, pode-se realizar os cálculos de média, desvio padrão e índice de capacidade do processo *Cpk*. Os resultados constam a seguir:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Especificação mínima | 170 mg/ml |
| Especificação máxima | 230 mg/ml |
| Média | 204 mg/ml |
| Desvio Padrão | 2,4 |
| Cpk | 3,6 |

É possível verificar que a alteração realizada no reator de formulação teve um grande impacto para que o processo apresentasse capaz, com *Cpk* de 3,6. O desvio padrão teve uma grande diminuição, o que significa menor variabilidade entre os lotes manufaturados.

Os novos resultados do processo demonstram que o processo, após as melhorias implementadas, mostra uma condição muito melhor que a condição anterior. A capacidade do processo (*Cpk*) aumentou de 0,9 para 3,6, ou seja, o processo tornou-se mais estável e mais capaz. Com isso diminui-se muito o risco de desvios de qualidade que podem ser encontrados no caso de processos não capazes.

4. CONCLUSÃO

Com o vasto crescimento do mercado farmacêutico mundial, as empresas visam não somente grandes lucros e retornos acerca de seus investimentos, mas visam também entregar um produto de qualidade e eficácia que atenda às necessidades dos seus clientes e com isso garantir o nome e proteção da marca. Qualquer falha de eficácia ou recolhimento de mercado devido a problemas de qualidade no produto gera um grande transtorno para a companhia.

O objetivo deste estudo foi o de aplicar os conceitos aprendidos no curso de especialização MBA Gestão e Engenharia da Qualidade, como Histograma, Diagrama de Ishikawa e Índice de Capacidade do Processo para melhor avaliação dos resultados de estudos de estabilidade, na avaliação no processo produtivo e também na investigação dos problemas detectados.

Garantir bons resultados nos estudos de estabilidade e na capacidade do processo produtivo é essencial para não haver problemas de qualidade no produto ao longo do prazo de validade.

As oportunidades visualizadas neste estudo para aplicação de ferramenta da qualidade foram benéficas para que, durante a análise, se detectasse um potencial risco de qualidade no produto, referente ao mesmo não atender ao prazo de validade de 24 meses devido ao teor do ativo estar abaixo da especificação mínima do produto, e partir daí a empresa pode dar seguimento para eliminação do risco.

Utilizando o Diagrama de Ishikawa foi possível realizar uma investigação robusta e estruturada das potenciais causas dos problemas encontrados na análise. E com isso, ações efetivas foram implementadas, de modo a garantir a qualidade do produto e agregar segurança de uso ao paciente.

Este estudo ajudou a melhorar a avaliação dos processos para a empresa, os benefícios nítidos observados com este estudo foram: prever potenciais resultados fora da tendência, de maneira que a empresa teve tempo hábil para reação, investigação e determinação de ações para minimizar danos aos clientes e à empresa; ter conhecimento melhor da degradação do produto; segurança na liberação inicial do produto e melhoria da capacidade do processo produtivo.

Em comparação com o histórico dos resultados de estabilidade na condição anterior de 30°C e os resultados após alteração de condição para 2 a 8°C é notável a melhora de qualidade do produto, uma vez que o mesmo mantém-se estável ao longo do tempo. E com relação ao processo produtivo, também é notável o aumento da capacidade do mesmo, quando comparamos a condição anterior e a condição atual após as avaliações e melhorias identificadas.

Para o sucesso deste resultado, a utilização em conjunto do Diagrama de Ishikawa com ferramentas estatísticas Histograma e *Cpk* foi essencial.

Como recomendação para futuros trabalhos, após a finalização do estudo de estabilidade em 2017, uma análise completa poderá ser realizada para avaliação da taxa de degradação nesta nova condição e proposição de limites de aceitação

baseado na degradação, se aplicável. Outro trabalho que poderá ser realizado pode ser referente à pesquisa dos compostos que são gerados na degradação do ativo, com intuito de verificar a toxicidade do mesmo.

Com isso, este estudo finaliza-se com sucesso, com ganhos de processo e de qualidade notáveis, garantindo que utilizar ferramentas de qualidade na indústria farmacêutica é um item imprescindível, e esforços para fomentar esta prática devem ser adicionados pelos profissionais da área.

5. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Resolução RE nº1: Guia para realização de estudos de estabilidade. Brasil, 29 de julho de 2005.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17. Brasil, 16 de abril de 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 45/2012: Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Brasil, 09 de Agosto de 2012.

BOLTON, S.; SANFORD, B. Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical applications – Fourth edition, 2004

CONTADOR, Jose Celso et al. Gestão de operações: a engenharia de produção a serviço da modernização da empresa. 3.ed. São Paulo: Blucher, 2010.543p.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMEA – Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (CPMP/QWP/122/02). União Européia, 2003

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMEA – Guidance on stability testing of new drug substances and products (CPMP/ICH/2736/99). União Européia, 2003

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMEA - Guideline on stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products (EMEA/CVMP/VICH/899/99). União Européia, 2005

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMEA – Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products (EMEA/CVMP/846/99). União Européia, 2002

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5ª edição, volume 1 e 2. Brasil, 23 de novembro de 2010.

FEBREFARMA, Website Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica
<http://febrafarma.org.br/industria-farmaceutica>. Brasil

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA - CFR title 21, chapter I, Part 211: Current Good Manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Estados Unidos, 2015

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - ICH Q1A – Stability testing of new drug substances and products rev.2. Estados Unidos, Novembro,2003

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - ICH Q1E – Evaluation for stability data. Estados Unidos, Fevereiro,2003.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - ICH Q1E – Evaluation for stability data. Estados Unidos Fevereiro,2003

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO – MAPA. Instrução Normativa nº 15/2005: Regulamento Técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário. Brasil, 12 de Maio de 2005.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO - MAPA. Ato 10/2005: Roteiro de inspeção de boas práticas de fabricação de produtos veterinários de natureza farmacêutica. Brasil, 16 de Setembro de 2005.

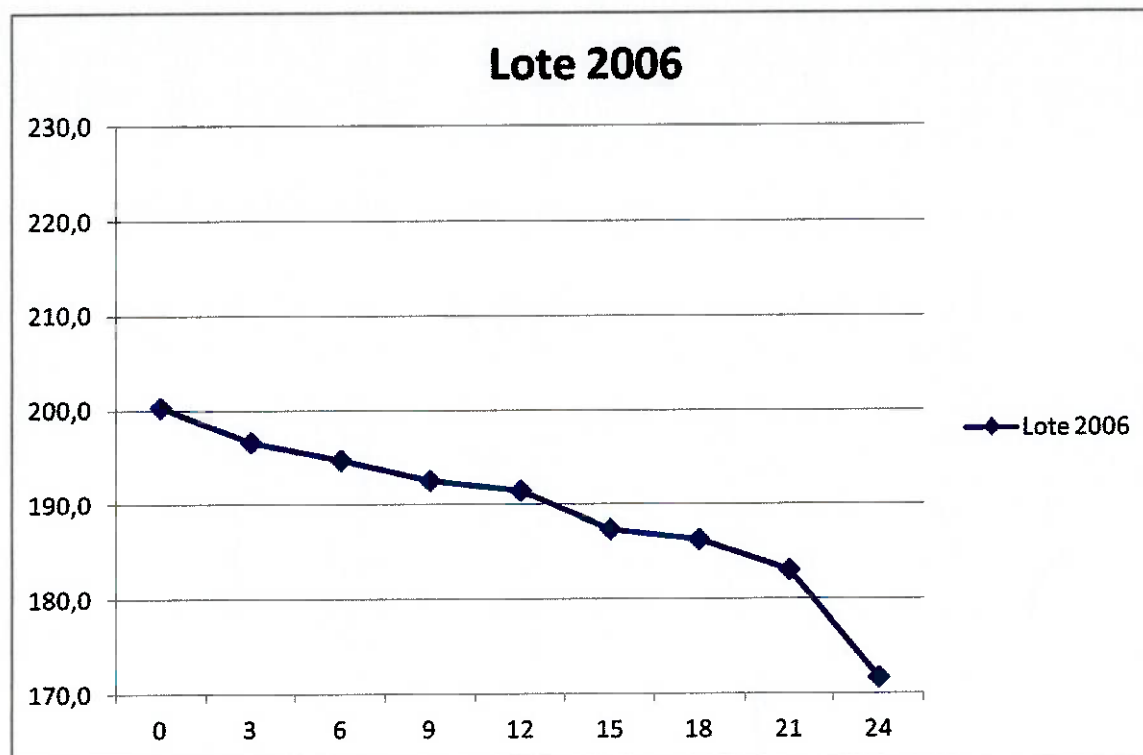
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO - MAPA. Instrução Normativa nº 13/2003: Regulamento de boas práticas de fabricação de produtos de uso veterinário. Brasil, 03 de Outubro de 2003.

SHEIN, C. Statistical design and analysis of stability studies, 2007

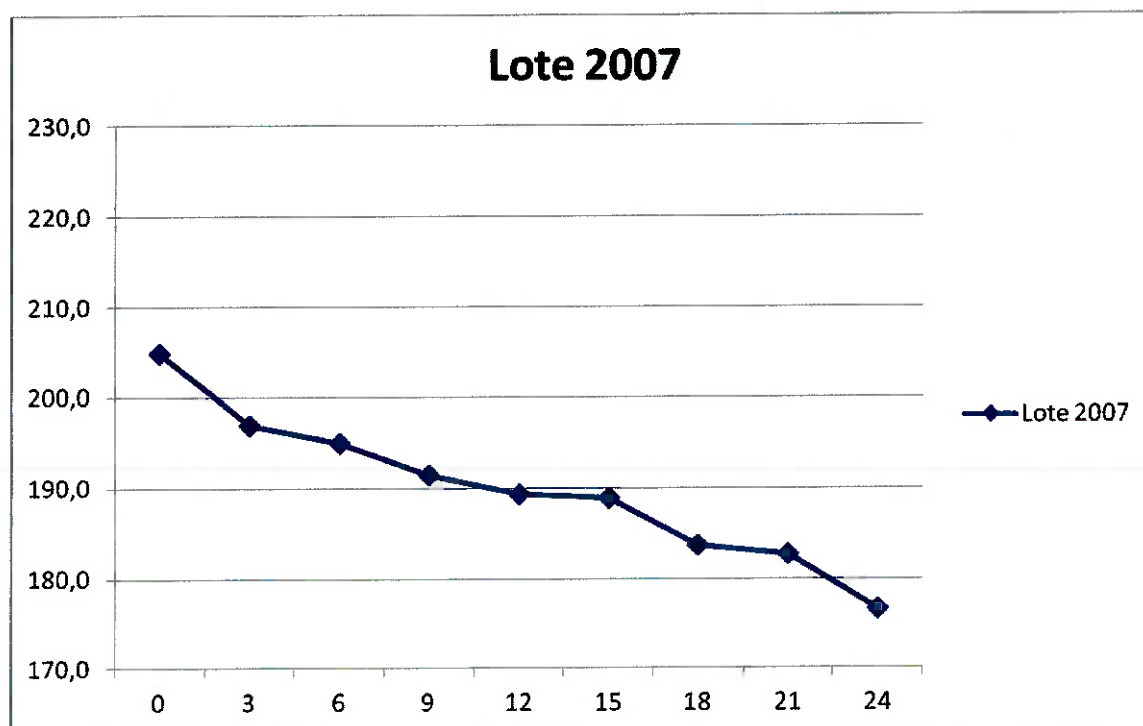
WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO – Technical Report Series, N° 863, Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Estados Unidos,1996

APÊNDICE A

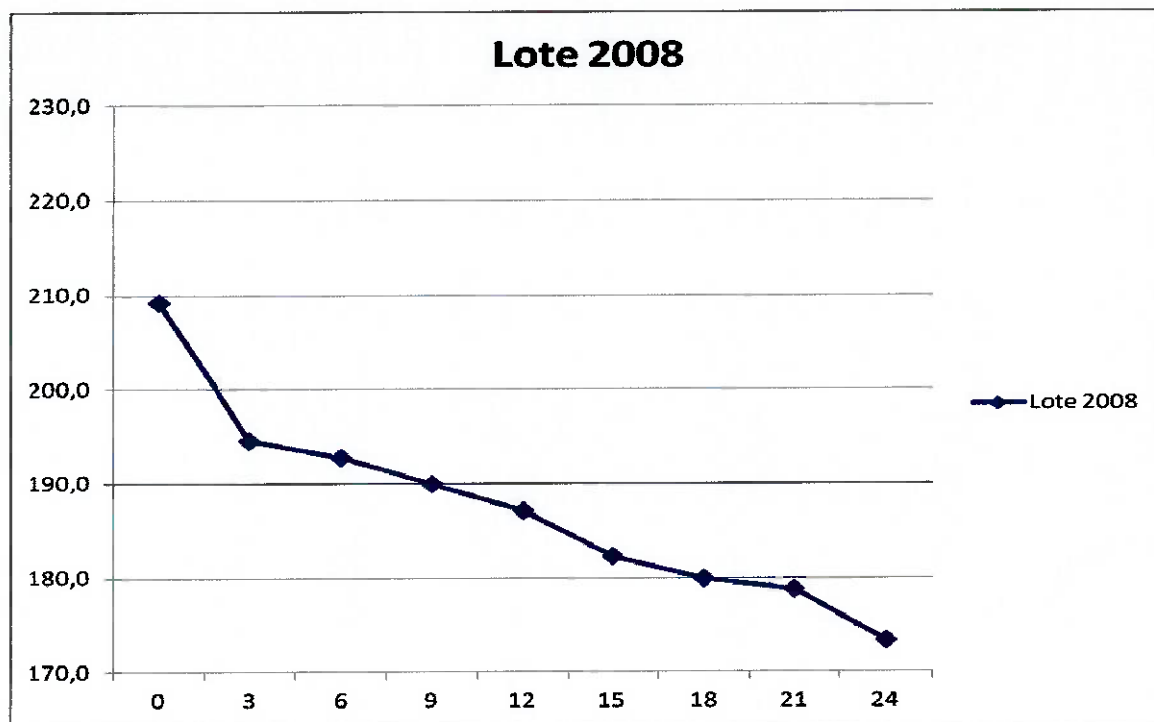
Gráficos de Estudo de Estabilidade Lotes 2006 a 2015



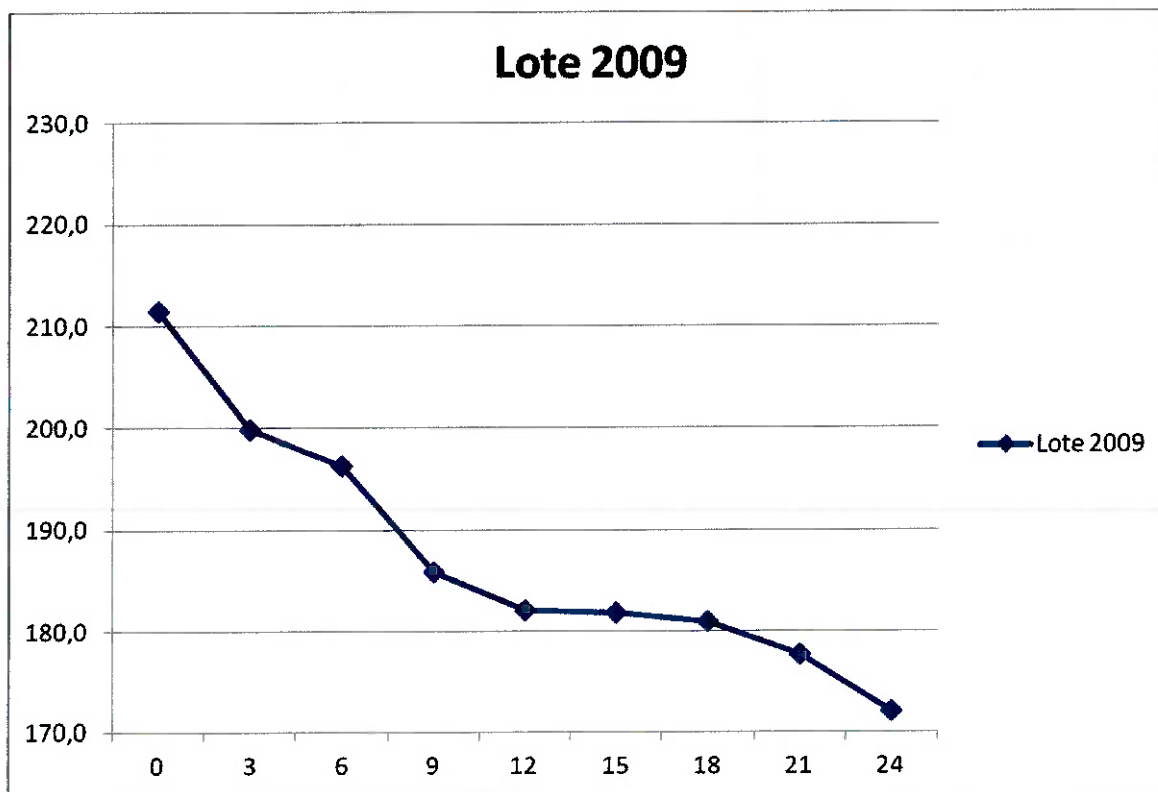
Fonte: o próprio autor, 2016



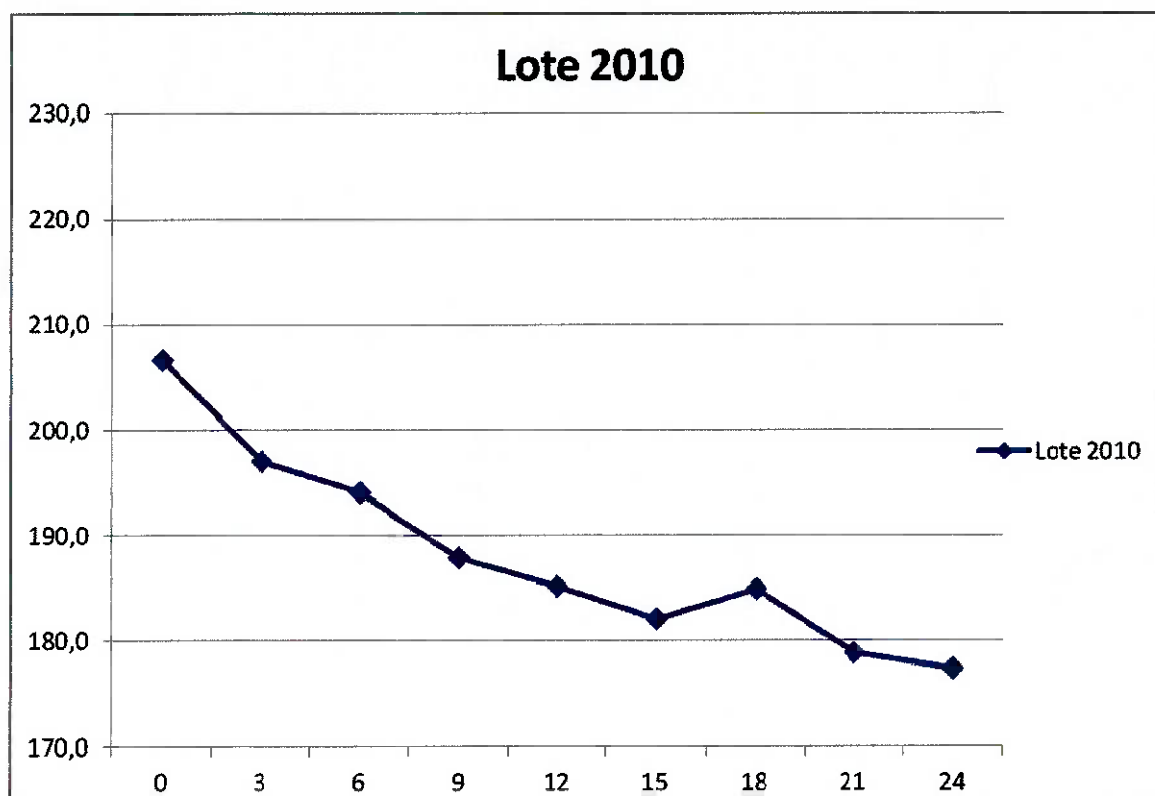
Fonte: o próprio autor, 2016



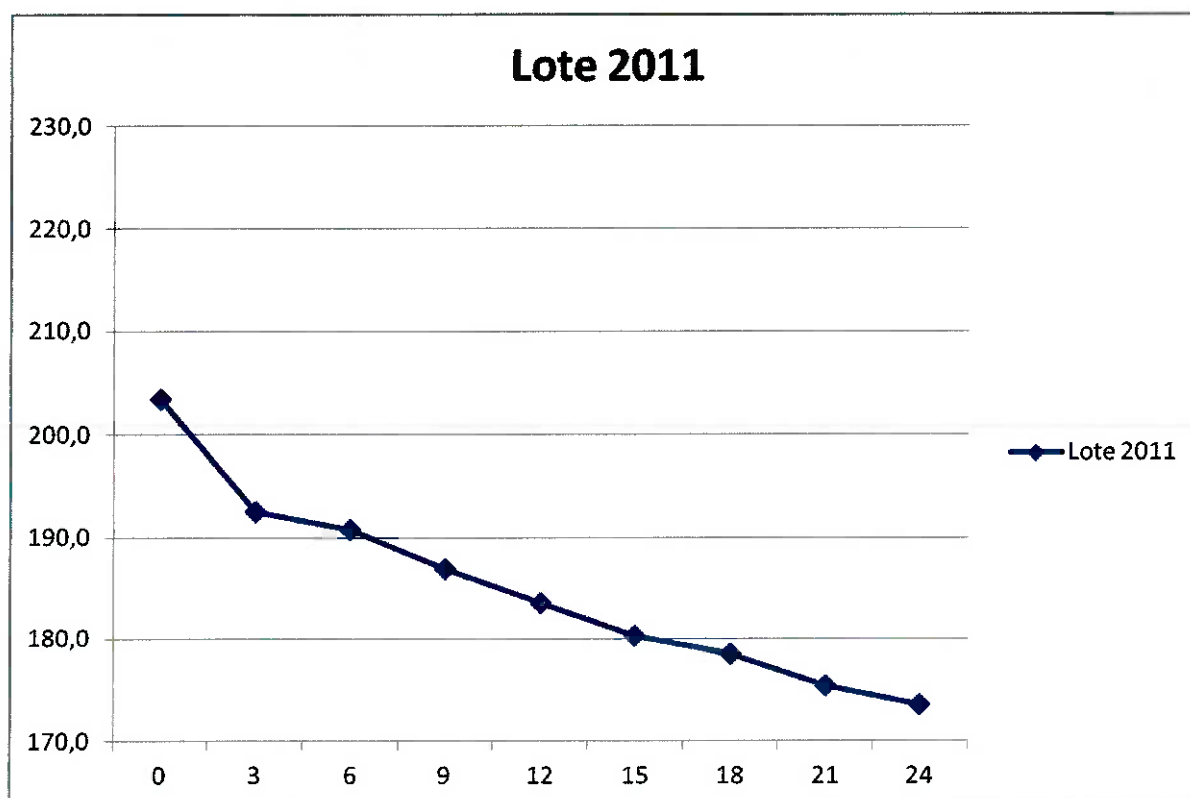
Fonte: o próprio autor, 2016



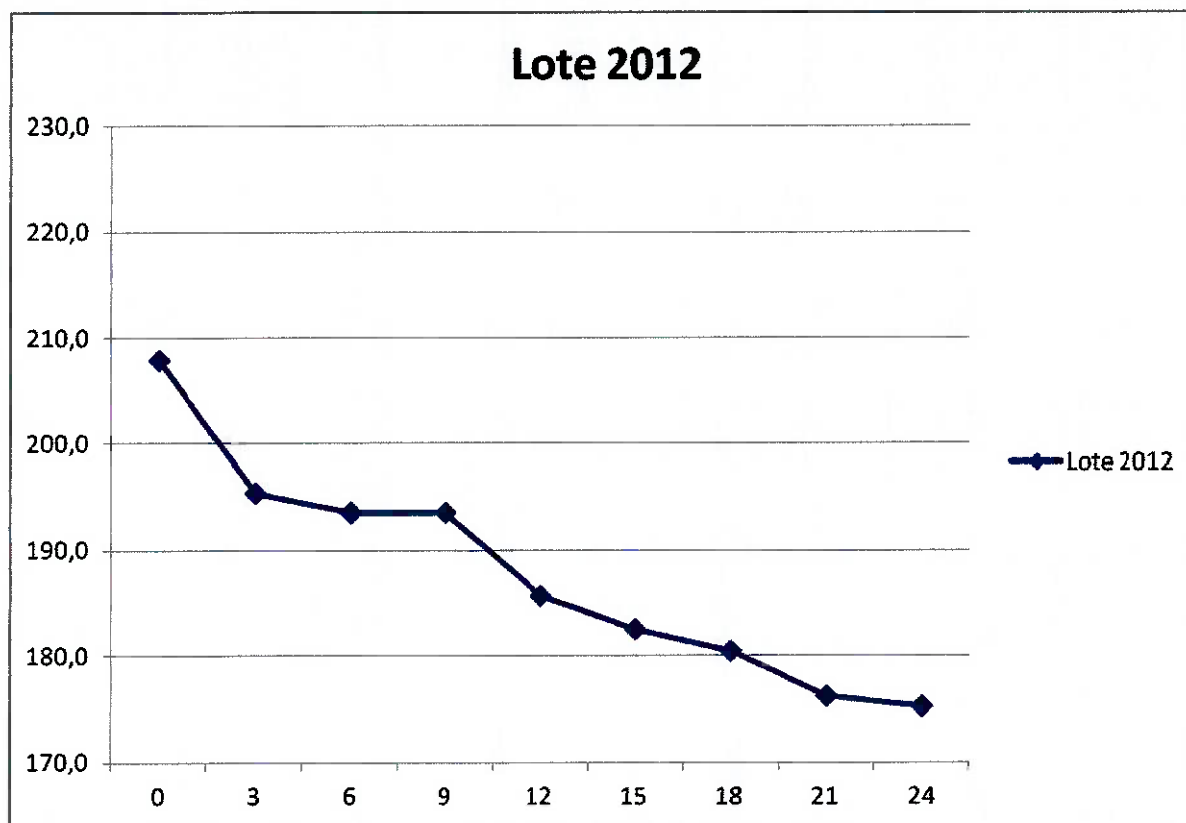
Fonte: o próprio autor, 2016



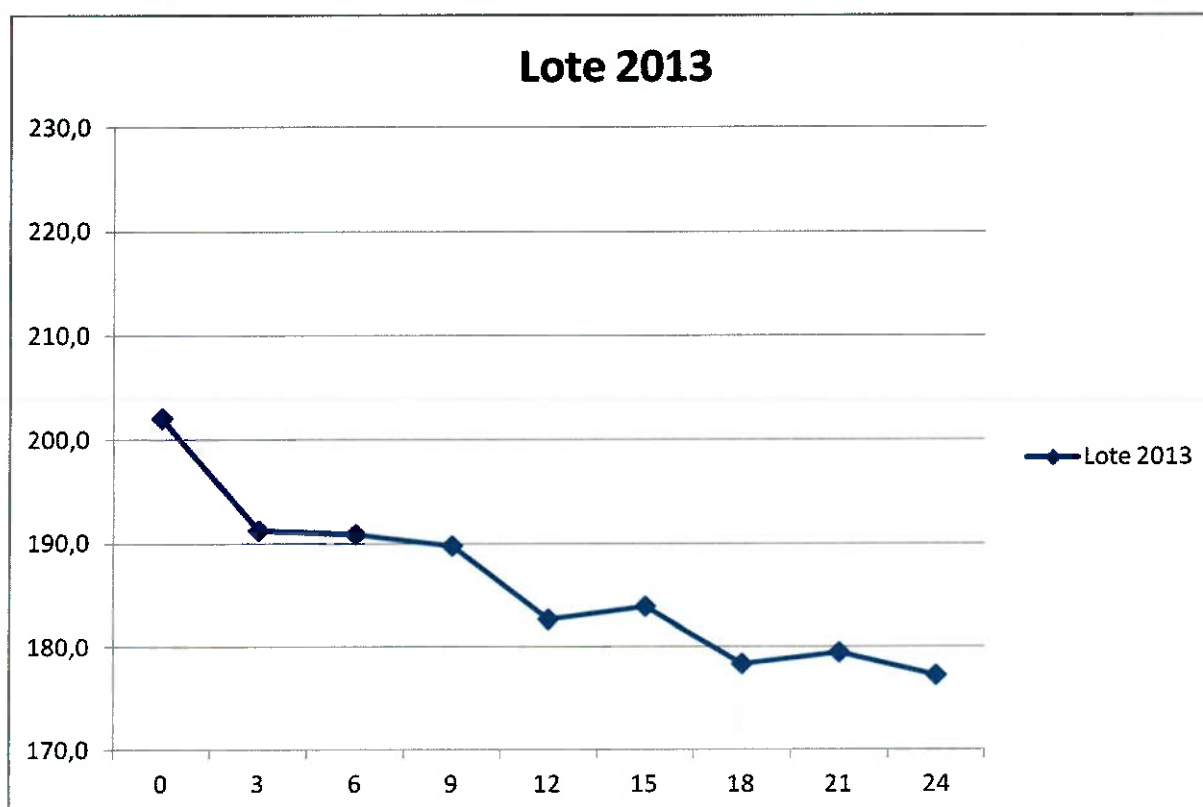
Fonte: o próprio autor, 2016



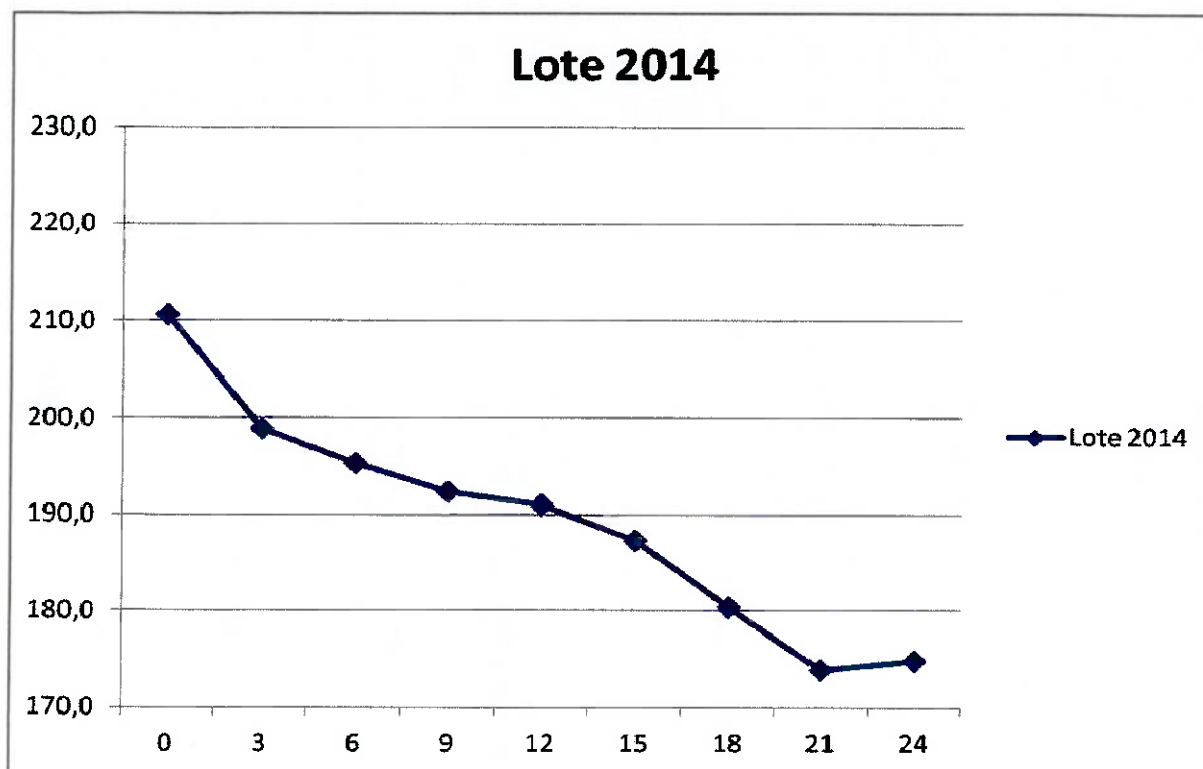
Fonte: o próprio autor, 2016



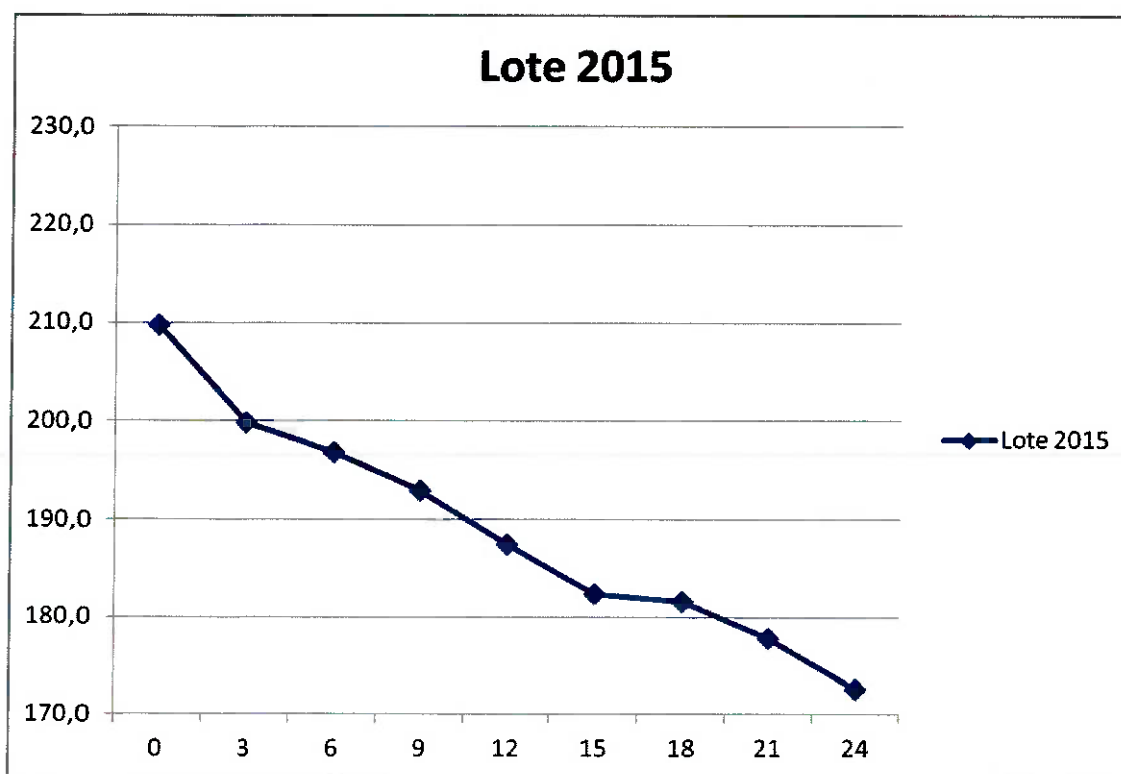
Fonte: o próprio autor, 2016



Fonte: o próprio autor, 2016



Fonte: o próprio autor, 2016



Fonte: o próprio autor, 2016