

JOSIANE LUIZA NEPOMOCENO

Validação de processos na indústria farmacêutica – abordagem do ciclo de vida do produto e ferramentas estatísticas para avaliação do estágio de monitoramento

São Paulo
(2016)

JOSIANE LUIZA NEPOMOCENO

Validação de processos na indústria farmacêutica – abordagem do ciclo de vida do produto e ferramentas estatísticas para avaliação do estágio de monitoramento

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

Área de aplicação: Engenharia Farmacêutica

Orientador: Prof.Dr. Adherbal Neto

São Paulo
(2016)

RESUMO

A validação de processos é uma atividade mandatória para a indústria farmacêutica, sendo um requisito regulatório necessário para a obtenção do certificado de Boas Práticas de Fabricação e autorização de funcionamento da empresa. A validação visa fornecer evidência documentada de que o processo produzirá consistentemente um produto que atenda às suas especificações e atributos de qualidade, garantindo assim a segurança do paciente. Essa não deve ser um exercício único, e deve ser revisitada sistematicamente. As indústrias farmacêuticas brasileiras, em geral, vêm seguindo a estratégia de realização de revalidação periódica como forma de garantir a manutenção do *status* de validado. A frequência de revalidação pode variar de empresa a empresa, sendo usualmente a cada cinco anos. No entanto, uma posição mais moderna tem sido a adoção do conceito de ciclo de vida do produto. Este conceito foi introduzido no cenário farmacêutico através da publicação do guia para validação de processos, emitido pelo FDA em 2011, o qual estabeleceu que a validação deve ser uma prática iniciada em conjunto com o desenvolvimento farmacotécnico do produto, e se estender até a descontinuação e retirada do medicamento do mercado. A partir desse conceito verificou-se que apenas a revalidação periódica não é suficiente para garantir o *status* validado do processo. Empresas internacionais já seguem o modelo de ciclo de vida de validação, todavia, a indústria farmacêutica nacional encontra-se em fase de implantação do estágio 03 de validação. Esta monografia tem por objetivo revisar os conceitos de validação de processos, em todos seus estágios, e desenvolver um plano de monitoramento contínuo para produtos legados.

Palavras-Chave: Validação de processos. Ciclo de vida de validação. Monitoramento.

ABSTRACT

Process validation is a mandatory activity for the pharmaceutical industry, being a regulatory requirement needed to obtain the certificate of Good Manufacturing Practices and authorization for product commercialization. Validation is to provide documented evidence that the process will consistently produce a product that meets its specifications and quality attributes, thus ensuring patient safety. This should not be a single exercise, and should be revisited systematically. Brazilian pharmaceutical industries generally have followed the strategy of conducting periodic revalidation in order to ensure the maintenance of the validated status. The frequency of revalidation can vary from company to company, being usually every five years. However, modern position has been the adoption of the concept of the product life cycle. This concept was introduced in the pharmaceutical scenario by publishing the guide for validation processes issued by the FDA in 2011, which established that validation should be a practice initiated in conjunction with the pharmaceuticals product development, and extend to discontinuation and the drug withdrawal from the market. From this concept it was found that only periodic revalidation is not enough to ensure valid status of the process. International companies already follow the validation life cycle model, however, the national pharmaceutical industry is in stage implementation phase 03 validation. This paper aims to revisit the concepts of validation process, in all its stages, and develop a continuous monitoring plan for legacy products.

Keywords: Process Validation. Validation life cycle. Monitoring.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CPP	<i>Critical Process Parameters/</i> Parâmetros Críticos de Processo
CQA	<i>Critical Quality Attribute/</i> Atributo Crítico de Qualidade
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMEA	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>
QTPP	<i>Quality Target Product Profile</i>
TPP	<i>Target Product Profile</i>
SICPQ	Segurança, Identidade, Concentração, Pureza e Qualidade
QdB	<i>Quality by Design</i>
PMV	Plano Mestre de Validação
RPP	Revisão Periódica de Produto

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Esquema do ciclo de vida de validação	Página 10
Figura 2	Expectativa de entrega das etapas do ciclo de vida de validação	Página 14
Figura 3	Esquema básico de documentação de validação	Página 18
Figura 4	Exemplo de gráfico de controle para valores individuais	Página 25
Figura 5	Exemplo de gráfico de controle X-barra R	Página 26
Figura 6	Fluxograma para implantação de monitoramento	Página 28
Figura 7	Árvore de decisão para cálculo dos limites de controle	Página 29
Figura 8	Revisão dos dados (estágio 3)	Página 29
Figura 9	Fluxograma de descrição do processo	Página 35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Avaliação de normalidade de potência (%)	Página 33
Gráfico 2A	Carta de controle de potência (%) – Produto A	Página 33
Gráfico 2B	Carta de controle de potência (amplitude) – Produto A	Página 34
Gráfico 3	Histograma de tempo de granulação (minutos).	Página 38
Gráfico 4	Histograma de consumo de potência (kW).	Página 38
Gráfico 5	Avaliação da distribuição da força de compressão – Produto A	Página 39
Gráfico 6A	Carta de controle de força de compressão (kN)	Página 39
Gráfico 6B	Carta de controle de força de compressão (amplitude)	Página 40
Gráfico 7	Avaliação da distribuição – dureza	Página 42
Gráfico 8A	Carta de controle de dureza	Página 42
Gráfico 8B	Carta de controle de dureza (amplitude)	Página 43
Gráfico 9	Avaliação da distribuição dos dados – peso médio	Página 44
Gráfico 10A	Carta de controle de peso médio (mg)	Página 44
Gráfico 10B	Carta de controle peso médio (amplitude)	Página 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Formulação qualitativa	Página 31
Tabela 2	Atributos críticos de qualidade	Página 32
Tabela 3	Priorização dos riscos	Página 36
Tabela 4	Descrição dos controles em processo	Página 40

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. FUNDAMENTAÇÃO	12
2.1. Ciclo de Vida de Validação:	12
2.2. Estágio 1 – Desenho do processo	15
2.3. Estágio 2 – Validação do Processo	18
2.4. Estágio 3 – Verificação Continuada do Processo (CPV)	23
3. ESTUDO DE CASO:	31
3.1. Descrição do produto:	31
3.2. Descrição do processo:	35
4. CONCLUSÃO:	46
 APÊNDICE A– ANÁLISE DE RISCO	 48

1. INTRODUÇÃO

A validação de processos é uma atividade mandatória para a indústria farmacêutica, sendo um requisito regulatório necessário para a obtenção do certificado de Boas Práticas de Fabricação, item fundamental para que a empresa receba autorização de comercialização de seus medicamentos em território nacional (ANVISA, RDC 17/2010).

A validação visa fornecer evidência documentada de que o processo produzirá consistentemente um produto que atenda às suas especificações e atributos de qualidade, garantindo assim a segurança do paciente e a eficácia do produto. A importância da validação vem do fato de que a qualidade não pode ser garantida apenas na inspeção final do produto, mas sim deve ser “construída” durante a produção do mesmo, e todas as etapas do processo devem ser controladas para garantir que o produto atinja os atributos de qualidade.

Adicionalmente, a validação do processo é parte integrante do Sistema da Qualidade da empresa. Conforme estabelecido na ABNT NBR ISO 9001:2008, a validação deve “assegurar que o produto resultante seja capaz de atender aos requisitos para aplicação especificada ou uso pretendido”. Portanto, a validação deve ser entendida também como maneira de garantir que o paciente obterá o benefício terapêutico da droga – uso pretendido.

De acordo com a RDC 17/2010 – Capítulo IV – Art. 19, “A qualificação e a validação não devem ser considerados exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica”.

Com o objetivo de atender à legislação brasileira, as indústrias farmacêuticas nacionais, em geral, vêm seguindo a estratégia de realização de revalidação periódica. A frequência de revalidação pode variar, sendo usualmente a cada 05 anos. No entanto, o entendimento de

“um programa contínuo de monitoramento” está sendo alterado, e algumas empresas têm adotado o conceito de ciclo de vida do produto.

Em 2011 foi emitido pelo FDA um guia para a validação de processos (*Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices*) o qual introduzia o conceito de ciclo de vida do produto. De acordo com esta abordagem, a validação deve ser uma prática iniciada em conjunto com o desenvolvimento farmacotécnico do produto, e se estender até a descontinuação do mesmo.

De acordo com o guia supracitado os estágios do ciclo de vida do produto são:

- Estágio 1: Desenho do processo;
- Estágio 2: Validação do processo propriamente dita;
- Estágio 3: Verificação continuada do processo - Monitoramento, que visa garantir, durante a rotina de produção, que o processo continua com *status* validado.

A Figura 1 trás um esquema do ciclo de vida de validação:

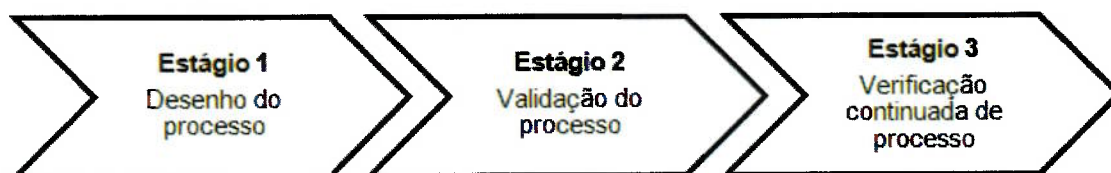


Figura 1 - Esquema do ciclo de vida de validação
(Referência – Relatório Técnico nº 60 PDA)

A partir desse conceito verificou-se que apenas a revalidação periódica não é suficiente para garantir o *status* validado do processo.

Empresas internacionais já seguem o modelo de ciclo de vida de validação, todavia, a indústria farmacêutica nacional encontra-se em fase de implantação deste conceito.

O objetivo desta monografia é a realização de uma revisão dos conceitos de validação, em conformidade com os guias de internacionais e nacionais citados ao longo deste trabalho, desde o estágio 1 até o estágio 3.

Após revisão bibliográfica e fundamentação do trabalho será apresentado um estudo de caso, onde foi definida uma estratégia para a implantação do estágio de verificação continuada de processo em indústria farmacêutica nacional de grande porte em produto sólido produzido por via úmida. O foco principal do estudo de caso apresentado nesta monografia foi nos produtos maduros, ou seja, aqueles em que a rotina de produção já está estabelecida.

No estudo de caso é feita uma avaliação dos pré-requisitos necessários para o estágio 03, a definição do fluxo de trabalho, ferramentas estatísticas e principais desafios para a implantação das atividades de monitoramento de validação.

2. FUNDAMENTAÇÃO

2.1. Ciclo de Vida de Validação:

O conceito de ciclo de vida inclui todas as fases do produto, desde o desenvolvimento inicial, passando pela produção comercial, e durando até a sua descontinuação. O conceito central neste caso é de que a validação não se trata de um evento único, sendo considerado um programa de validação de sucesso aquele que é iniciado no “nascimento” do produto, e não é finalizado até que se chegue ao fim o ciclo de vida deste.

Neste contexto, uma abordagem não-tradicional da validação de processos utiliza a verificação continuada do processo como uma alternativa a abordagem tradicional - aquela em que há, obrigatoriamente, revalidação completa a um intervalo pré-estabelecido. Pela abordagem não-tradicional, o desempenho do processo é continuamente monitorado e avaliado para demonstrar que o processo opera dentro dos parâmetros especificados e consistentemente entrega o produto com a qualidade esperada (PDA 60).

De acordo com KENETT, 2008, a abordagem tradicional não é capaz de capturar toda a variabilidade existente em um processo, uma vez que não é possível simular todas potenciais fontes de variabilidade das condições de rotina de manufatura, como por exemplo, variação de matéria-prima, turnos, operadores, variação de set up de equipamento, etc, em 03 lotes de validação. Por outro lado, na abordagem não-tradicional a manutenção do status de validade é feita através do monitoramento continuado da rotina de produção, permitindo assim que as variações de processo sejam avaliadas e entendidas.

A abordagem do ciclo de vida do produto permite ao fabricante:

- Conhecer as fontes de variação do processo;
- Detectar a presença e o grau de variabilidade;
- Entender o impacto da variação no processo e nos atributos críticos de qualidade;

- Controlar a variação de maneira comedida e avaliar os riscos do processo.

É válido ressaltar que neste trabalho está sendo utilizado o termo verificação continuada de processo para se referir ao estágio 3 de validação, e de acordo com o PDA, relatório técnico nº 60, esse termo refere-se às atividades que mantêm o processo em estado de controle. Já o termo verificação contínua de processo refere-se aos processos que utilizam tecnologias avançadas para avaliar atributos de qualidade *on-line* (como por exemplo, sistemas PTA).

Na Figura 2 podem ser observadas as expectativas de entrega de cada um dos estágios de validação ao longo do ciclo de vida do produto. Cada um dos tópicos citados no fluxograma abaixo será abordado em detalhe nos subitens a seguir.

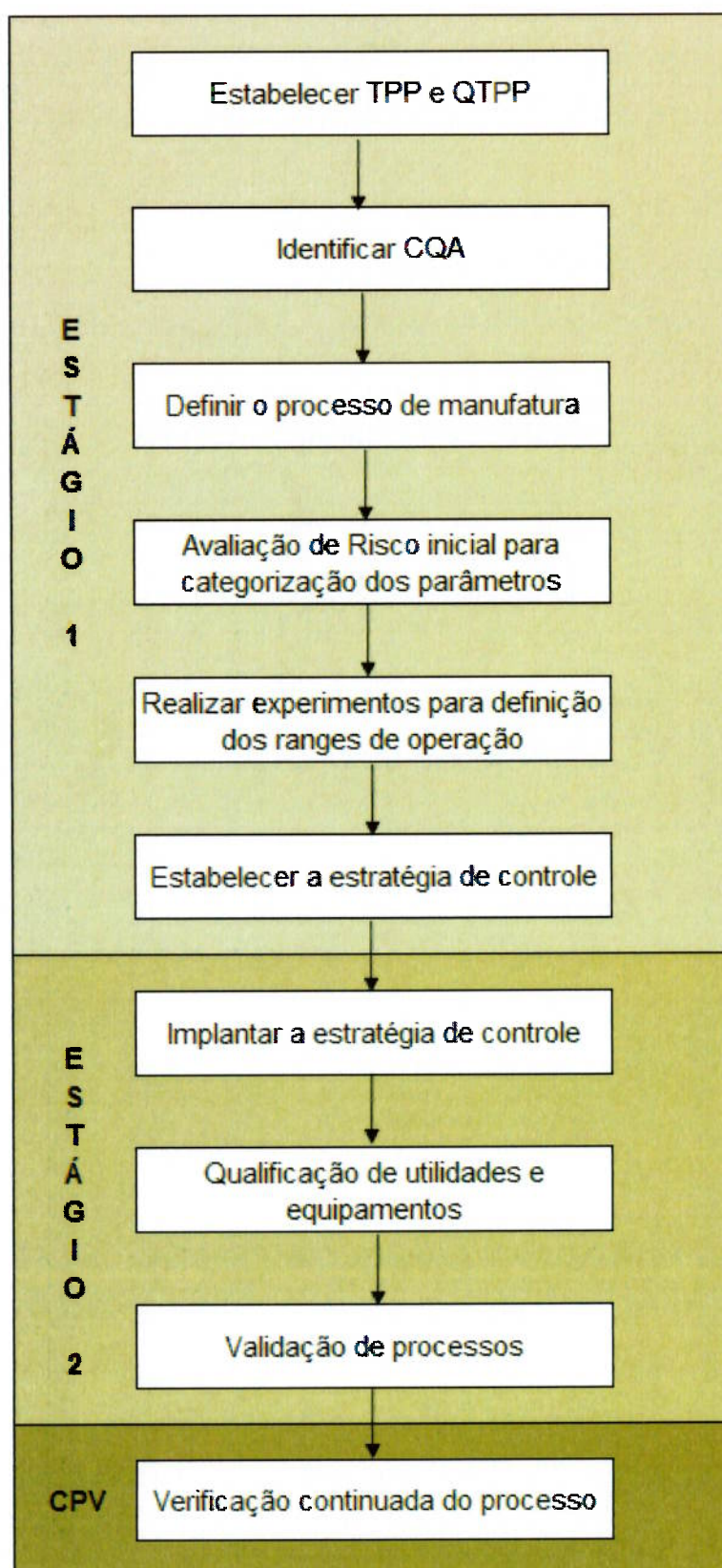


Figura 2 – Expectativa de entrega das etapas do ciclo de vida de validação
(Referência – Relatório Técnico nº 60 PDA)

2.2. Estágio 1 – Desenho do processo

O objetivo do Estágio 1 é definir o processo mais adequado para a rotina de manufatura, de modo que o SICPQ (Segurança, Integridade, Concentração, Pureza e Qualidade) do produto seja garantida.

O desenho do processo se inicia com a determinação do TPP (*Target Product Profile*) e QTPP (*Quality Target Product Profile*), ou seja, a etapa inicial do desenho do processo é determinar qual é a saída principal esperada para este. ROY, 2012, define TPP como sendo um sumário prospectivo das características de qualidade do produto que idealmente serão atingidas para garantir segurança e eficácia do produto. O TPP deve definir a identidade, potência, pureza, forma farmacêutica e estabilidade que serão reportados na bula do produto.

Uma vez que os TPPs tenham sido identificados, a próxima etapa é a definição dos CQA (*Critical Quality Attributes*). Os CQA são propriedades físico-químicas e microbiológicas que devem estar dentro de limites pré-estabelecidos e mensuráveis que irão garantir a qualidade do produto. São considerados CQA: teor (potência) do produto, velocidade de dissolução, peso médio, contagem de microrganismos aeróbios totais, entre outros.

A identificação de CQA deve ser feita através de análise de risco. As informações para a elaboração dessa análise de risco podem ser provenientes de conhecimentos prévios de desenvolvimento da molécula, dados da literatura de moléculas similares, conhecimento de características específicas do material ativo, entre outras.

Após a definição dos QTPP e CQA deve ser realizada a caracterização do processo de produção, definindo-se todas as operações unitárias que serão utilizadas para produção do medicamento e quais são os parâmetros de processo. A caracterização do processo é feita através da fabricação de lotes pilotos, em escala reduzida, passando-se para lotes piloto em

escala industrial. Essa caracterização pode ser feita pela abordagem de *Qualityby Design* (QbD).

KENETT, 2008, define *Qualityby Design* como uma abordagem sistemática para desenvolvimento, que começa com a definição de objetivos e dá ênfase no entendimento do produto e do processo baseado em ciência e no gerenciamento do risco. Nesse conceito, a qualidade do produto farmacêutico é garantida pelo conhecimento e controle das variáveis do processo.

Segundo ROY, 2012, uma importante parte do QbD é entender como os parâmetros de processo e a formulação afetam as características do produto final e subsequente otimização desses parâmetros e determinação de quais deles deverão ser monitorados.

O elemento chave para a caracterização do processo é o entendimento de aprendizagem sequencial (KENETT, 2008), onde os experimentos iniciais ajudam a focar atenção nos fatores mais importantes, as etapas subsequentes ajudam a trazer esses fatores em ajustes que apresentam bons resultados, e finalmente, técnicas de modelagem estatística são usadas para estimar como esses atores afetam as saídas mais importantes desse processo.

Em conformidade com essa abordagem, a primeira etapa para realizar a caracterização do processo é realizar uma análise de risco para identificar os parâmetros críticos de processo. Em seguida, estudos são desenhados e executados utilizando-se métodos estatísticos, tais como DOE. Por fim, são realizadas corridas de confirmação para estabelecimento da importância de tais parâmetros.

Ao término da etapa de caracterização do processo, deve ser proposta uma estratégia de controle. A estratégia de controle é definida como um planejamento de um conjunto de controles aplicados em decorrência do conhecimento do processo. A estratégia de controle pode incluir os seguintes elementos: procedimentos escritos (POP), controle em processo, análises de liberação, análise de estabilidade e a estratégia de verificação continuada do

processo. O estágio 3 do ciclo de vida de validação abrange a execução da estratégia de controle.

Todas as etapas do estágio 1 corroboram para a obtenção de um processo robusto. É importante que nesta etapa os parâmetros de processo estejam bem definidos, pois os mesmos serão validados na etapa seguinte.

Ressalta-se que a validação não é uma atividade de descoberta, mas tem como função comprovar que os parâmetros estabelecidos estão adequados ao processo. Falhas durante a validação, que estejam relacionadas a parâmetros de processo, podem requerer que o processo retorne ao estágio 1.

2.3. Estágio 2 – Validação do Processo

O estágio 2 do ciclo de vida de validação tem por objetivo estabelecer evidência documentada de que o processo desenvolvido no estágio 1 é capaz de entregar produtos com a qualidade esperada, atendendo aos CQA estabelecidos, e avaliar adequabilidade da estratégia de controle.

2.3.1. Gestão de documentação de validação:

De acordo com a sua definição na legislação brasileira, a validação deve estabelecer evidência documentada sobre a capacidade do processo. Sendo assim, a gestão da documentação é parte fundamental de um programa de validação de sucesso.

A Figura 3 ilustra o esquema básico de documentação mínima de validação. Além desses, documentos suporte citados anteriormente, como análises de risco e relatórios de desenvolvimento devem estar disponíveis e devidamente aprovados no momento da execução da validação.

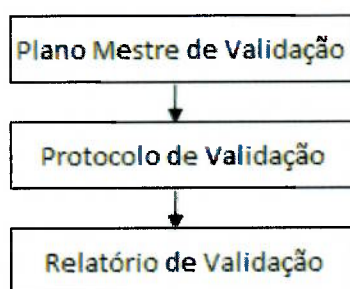


Figura 3 - Esquema básico de documentação de validação

2.3.1.1. Plano Mestre de Validação

O Plano Mestre de Validação (PMV) é um documento que define toda a estratégia de validação de uma indústria farmacêutica. O escopo deste documento é definir e listar todos

os sistemas críticos que precisam de validação e determinar qual a estratégia adotada para realização das atividades.

O desenvolvimento no Plano Mestre de Validação deve ser realizado antes das fases iniciais do ciclo de vida de validação e deve conter não apenas a estratégia de validação dos processos, mas todos os sistemas críticos, como por exemplo, validação de sistemas computadorizados, validação de limpeza, validação de utilidades (sistemas de água e HVAC), etc, devem ser escopo deste documento.

A equipe responsável pela elaboração do PMV deve ser multidisciplinar, com integrantes das áreas de engenharia, validação, farmacotécnica, assuntos regulatórios, qualidade, entre outros. A inclusão dessas áreas funcionais na elaboração do PMV é importante para que essas tenham senso de responsabilidade pela execução e gerenciamento das atividades de validação (PAUL, 2011).

Uma vez que os sistemas se inter-relacionam, o PMV deve ser usado também como uma ferramenta para gerenciamento das atividades, identificando ações predecessores e pré-requisitos que devem ser cumpridos antes do início do estágio 2 de validação. Desta forma, deve ser integrado ao PMV um cronograma das atividades críticas de validação da empresa.

2.3.1.2. Protocolo de Validação

O protocolo de validação é o documento que descreve, de maneira específica, como será conduzida a validação de determinado processo, deve ter direcionamento claro para execução das atividades, e garantir que todos os testes executados sejam registrados de maneira apropriada.

É importante que seja registrado no protocolo de validação todas as condições de manufatura e parâmetros de processo, de modo que fique evidente qual é o processo que

está sendo validado. Ressalta-se que alterações de processo devem ser avaliadas tecnicamente em relação aos impactos no estado de validação do processo.

O protocolo deve conter, mas não se limitar as seguintes informações:

- Como os dados serão coletados e registrados. Deve ser elaborado um plano de amostragem, incluindo os pontos e as quantidades a serem amostradas.
- Testes a serem realizados, bem como seu critério de aceitação. O protocolo deve conter claramente quais são os critérios de sucesso da validação.
- Qual será a tratativa a ser adotada em caso de desvios.

Adicionalmente, deve ser registrado no protocolo de validação o cumprimento de todos os pré-requisitos para a execução das atividades de validação, como por exemplo, verificação dos treinamentos dos operadores envolvidos nas atividades de validação, confirmação da execução da qualificação dos equipamentos, verificação da calibração dos instrumentos de medição, confirmação da realização da validação de limpeza, entre outros.

2.3.1.3. Relatório de Validação

O relatório de validação é o documento que traz o resumo das atividades de validação e avalia os resultados obtidos. O relatório de validação deve conter uma avaliação estatística do processo, e trazer uma conclusão explícita do status de validação do processo.

2.3.2. Tipos de validação:

A RDC 17/2010, define os seguintes tipos de validação:

- Validação prospectiva: Validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes por sua vez, são avaliados com base em experiências para determinar se podem ocasionar situações críticas. A validação prospectiva é aquela realizada antes da liberação do produto para o mercado.

- Validação concorrente: validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados à venda. Em geral, esse tipo é adotado durante revalidações periódicas, onde não houve qualquer alteração de processo. Nesse tipo de validação cada lote estudo pode ser liberado individualmente, desde que o mesmo tenha atingido os critérios de aprovação determinados no protocolo de validação. É uma boa prática a emissão de um relatório interino autorizando a liberação concorrente do lote de validação.

Nos casos em que a validação concorrente é adotada, é necessário que seja registrado no protocolo de validação que essa estratégia foi adotada, quais os riscos envolvidos e como esses riscos são mitigados. Ressalta-se ainda que nos casos em que for adotada a validação concorrente os lotes liberados antes da conclusão da validação devem ser “monitorados” e qualquer reclamação de mercado envolvendo estes lotes deve ser prontamente investigada.

- Validação Retrospectiva: envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados. As agências regulatórias desencorajam o uso de validação retrospectiva, não sendo aceitável para novos produtos. As indústrias farmacêuticas adotaram a validação retrospectiva como contingência, em 2006, ano em que foi publicada a primeira legislação de boas práticas de fabricação brasileira que requeria a validação dos processos. A validação retrospectiva foi aceita até que os processos fossem validados prospectivamente ou concorrentemente.

Tanto a validação prospectiva, como a validação concorrente devem incluir:

- i. Testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites confiança para os resultados individuais e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes). Os testes de validação devem ser mais intensivos do que aqueles a serem realizados na rotina comercial.

Minimamente, a validação de produtos sólidos orais deve conter:

- a. Avaliação da homogeneidade da mistura. Essa avaliação pode ser feita através de amostragem de pó de diversos pontos do recipiente de mistura e tem por objetivo demonstrar que o produto está homogêneo nesta fase do processo. Esse teste é tipicamente realizado durante o desenvolvimento do produto e durante a validação, e uma vez que apresente resultados satisfatórios, a sua avaliação não faz parte da estratégia de controle do processo.
- b. Avaliação da uniformidade de conteúdo ao longo do processo de compressão/ encapsulamento. Esse teste tem por objetivo demonstrar que o processo de compressão/ encapsulamento não tem impacto negativo na uniformidade de conteúdo e que não há estratificação do pó nessa fase. O teste de uniformidade de conteúdo é um requisito farmacopéico, e sua avaliação faz parte da estratégia de controle na rotina de produção, porém, durante a validação de processo a amostragem deve ser intensificada, e deve-se ter maior rastreabilidade do ponto de amostragem.

- ii. Simulação das condições de processo;
- iii. Testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo;
- iv. Controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

Validação não é uma atividade de descoberta, mas sim de comprovação de parâmetros previamente testados, sendo assim, a validação deve ocorrer no alvo dos parâmetros, e não deve haver definição de range durante os lotes de validação.

2.4. Estágio 3 – Verificação Continuada do Processo (CPV)

O CPV é uma etapa planejada do gerenciamento do ciclo de vida do produto que garante que o processo de manufatura continua em estado de controle e capaz após a conclusão, de maneira satisfatória, da validação do processo.

O monitoramento, ou verificação continuada do processo, deve ser realizado através de coleta sistemática, análise e avaliação de dados relacionados ao processo e ao produto. Antes do início das atividades de CPV, o escopo desta atividade deve ser delimitado, definindo-se quais dados e o período a ser avaliado. Ademais, antes do início da coleta de dados um plano para a análise estatística do processo deve ser definido.

Os dados a serem avaliados devem incluir variáveis de saída (*outputs*) – atributos de qualidade que refletem o processo de fabricação em geral – e também as entradas do processo (*inputs*) que impactam a qualidade final do produto. Em geral, os dados monitorados na etapa de CPV incluem:

- CQA;
- CPP;
- Rendimento;
- Atributos críticos de matérias-primas.

É importante ressaltar que durante o estágio 1 e 2 esforços foram aplicados para entender as relações entre os *inputs* e os *outputs* do processo e o conhecimento desenvolvido nesses estudos devem ser auxiliar na compreensão da variabilidade do processo durante a etapa de monitoramento, e a extensão do programa de CPV irá depender da criticidade do processo e do conhecimento adquirido.

O relatório técnico nº60 sugere gráficos de controle devem ser utilizados para avaliar o comportamento do processo e avaliar a presença de tendências de maneira visual e o controle estatístico do processo.

SCHEWENGBER e RIBEIRO, 2012, definem o CEP como sendo uma técnica estatística aplicada à produção que permite a redução sistemática da variabilidade nas características da qualidade de interesse, contribuindo para a melhoria significativa da qualidade intrínseca, da produtividade, da confiabilidade e do custo do que está sendo produzido. Na estratégia do CEP, processos são controlados efetuando-se medições de variáveis de interesse e registrando os resultados em cartas de controle (ALENCAR, et al 2005).

CONTADOR, 2013 estabelece os objetivos básicos das cartas de controle:

- i. Avaliar se o processo é estatisticamente estável, ou seja, não há presença de causas especiais e os dados seguem a distribuição normal;
- ii. Verificar se o processo permanece estável, indicando quando é necessário atuar sobre ele;
- iii. Permitir o aprimoramento contínuo do processo, mediante a redução de sua variabilidade.

A definição dos limites de controle é feita através de cálculos que levam em consideração a média e o desvio-padrão de uma amostra, uma vez que não é possível obter esses dados de toda a população.

Um dos tipos de gráfico de controle é aquele construído a partir de valores individuais. Esse tipo de gráfico é bastante utilizado quando a variação entre as amostras sucessivas é pequena. Para este tipo de gráfico, os limites de controle são calculados como:

$$LSC = \bar{y} + 3 S_{ST}$$

$$LIC = \bar{y} - 3 S_{ST}$$

$$\text{Onde } S_{ST} = \frac{|y_2 - y_1| + \dots + |y_n - y_{n-1}|}{(n-1) \times 1,128}$$

A Figura 4 traz um exemplo de gráfico de controle individual. Pode ser visto na figura citada que o gráfico de controle traz tanto informações sobre a média do processo quanto sobre a variação deste (gráfico de amplitude móvel) e ambas as informações são necessárias para avaliar a estabilidade do processo.

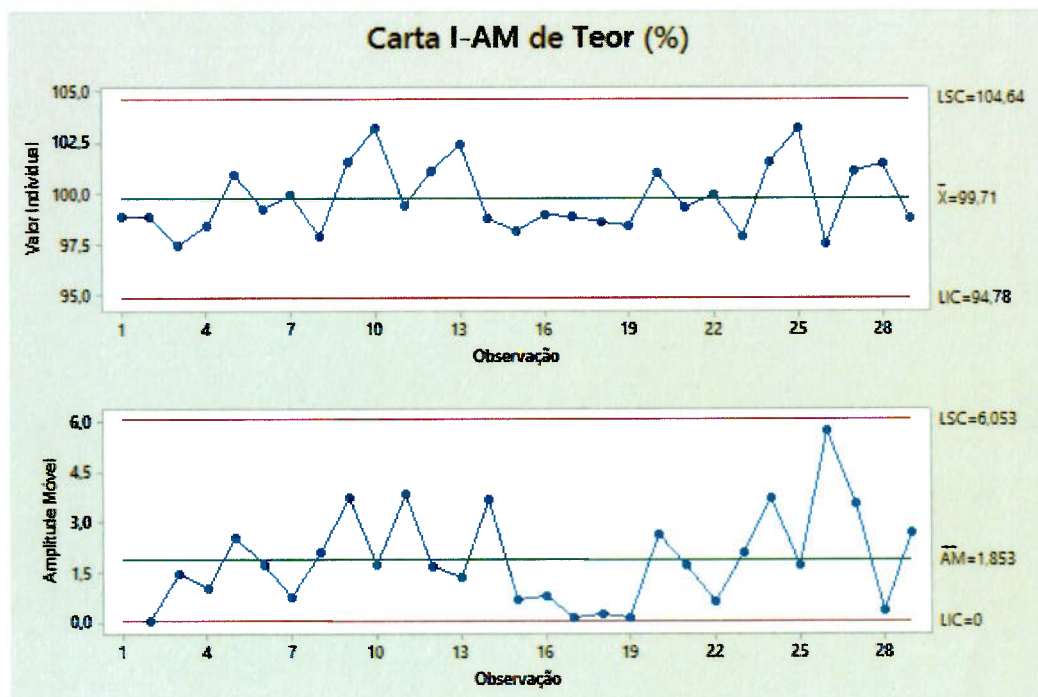


Figura 4 - Exemplo de gráfico de controle para valores individuais

Outro tipo de gráfico de controle é aquele construído com valores de média de um conjunto de amostras, e são conhecidos por X-barra e R. Neste tipo de gráfico cada dado plotado é formado pela média dos resultados de uma amostra de tamanho n . Este tipo de carta pode ser usado quando a variação de medição pode impactar na avaliação do controle do processo. A Figura 5 traz um exemplo de gráfico de controle X barra – R.

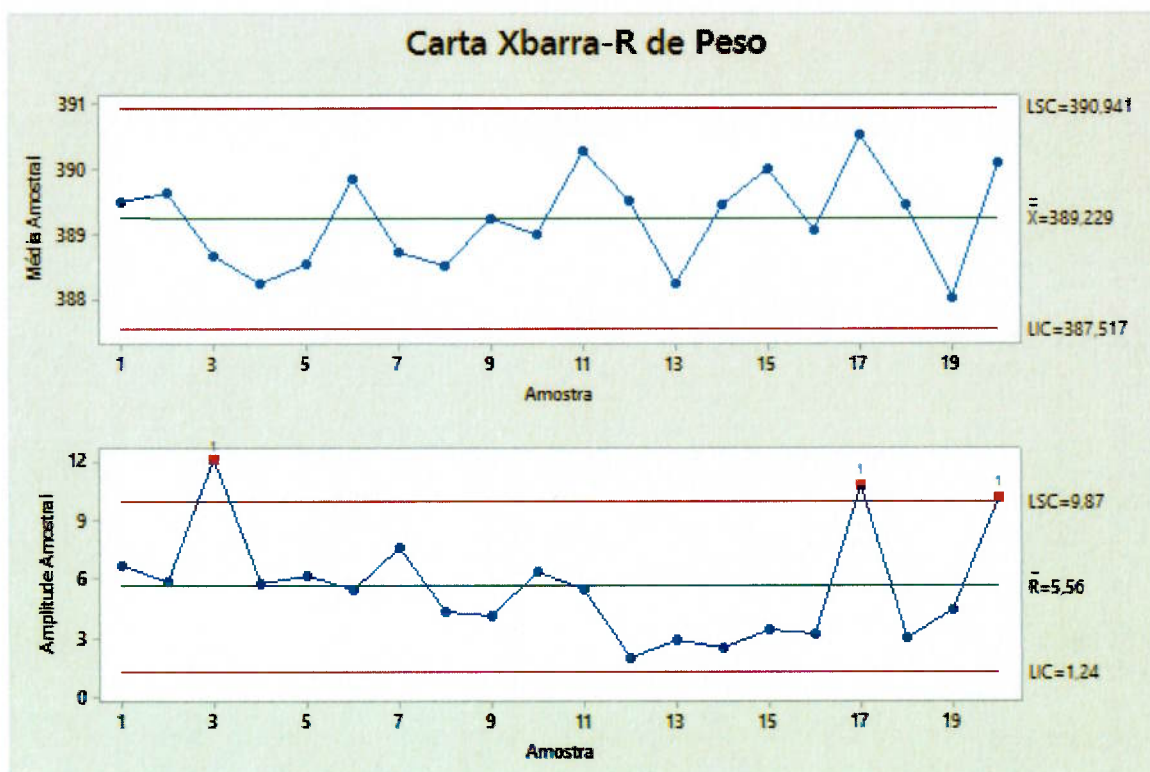


Figura 5 - Exemplo de gráfico de controle X-barra R

A estratégia de CPV permite que o fabricante tenha uma posição pró-ativa frente a seus processos, uma vez que as características de interesse são monitoradas, o que permite que ações sejam tomadas antes que o processo resulte em defeitos. O objetivo do CEP é aumentar a capacidade dos processos, reduzindo refugo e retrabalho, e por consequência, reduz os custos da má qualidade (SCHEWENGBER e RIBEIRO, 2012).

A coleta de dados e ações ao longo do processo é orientada para o futuro e possibilitam a atuação sobre o processo no momento e local adequado. As ações podem envolver: controle sobre as matérias-primas, ajustes nos parâmetros de processo, atualização do plano de manutenção periódica, etc.

No entanto, é importante que se tenha bem estabelecido quando se deve agir sobre o processo. As variações decorrentes de causas comuns são aceitáveis para o processo, e estão presentes em qualquer processo produtivo. A atuação sobre causas comuns pode levar a um aumento indesejado de variação, além de representar um custo desnecessário.

Observa-se apenas, que embora causas comuns sejam aceitáveis, pode ser uma decisão estratégica do negócio reduzir a variabilidade intrínseca do processo. Neste caso são aplicáveis projetos específicos de melhoria onde são necessárias ações mais complexas, como a troca de um equipamento, por exemplo.

2.4.1. Implantação do estágio 3 – Verificação continuada do processo:

Quando se trata de novos processos, que tiveram o início do seu desenvolvimento alinhado à estratégia de ciclo de vida de validação, o estágio 3 de monitoramento pode ser iniciado assim que a validação de processos (estágio 2) tiver sido finalizado.

No entanto, para produtos maduros, ou seja, aqueles que já se encontram na rotina de processo, e não foram desenvolvidos com o conceito de ciclo de vida, uma etapa adicional pode ser necessária: a etapa de elaboração de uma análise de risco para CPV. Esta análise de risco deve ser elaborada de acordo com os passos descritos no fluxograma da Figura 6. De acordo com os passos representados neste fluxograma é possível que seja necessário retomar algumas atividades do ciclo de vida do produto, antes de se iniciar a etapa de monitoramento propriamente dita.

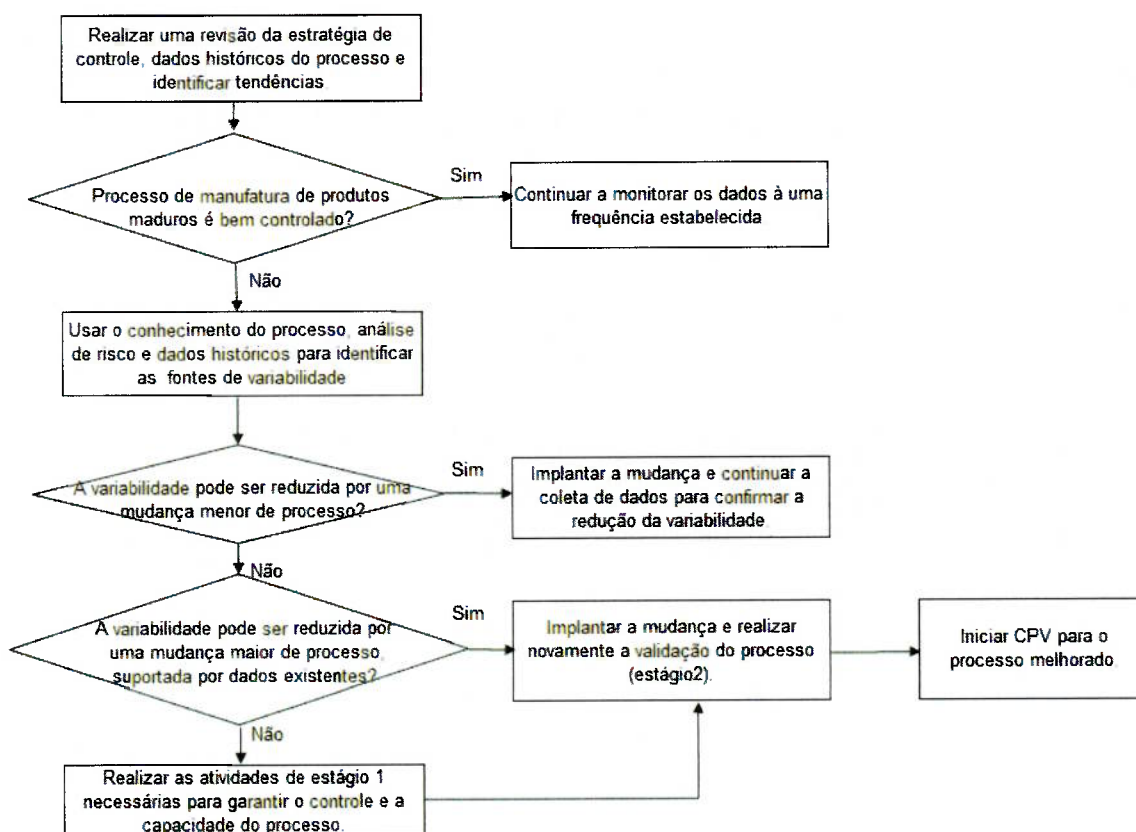


Figura 6—Fluxograma de implantação de estágio 3 de validação

Uma vez que se tenha confirmado que o processo encontra-se em estágio 3 deve ser realizado o cálculo para a determinação dos limites de controle. A Figura 7 ilustra a árvore de decisão para o cálculo dos limites de controle. O cálculo dos limites de controle é uma etapa bastante crítica para o processo, uma vez que decisões futuras se basearão nos limites estabelecidos, e limites incorretos pode levar ou a atuações em excesso (quando os limites calculados estão mais restritos do que deveriam ser) ou defeitos de processo não previstos, pois os limites de controle calculados estão mais abrangentes.

O cálculo dos limites pode ser feito com a utilização de softwares de estatística, como por exemplo, Minitab ® e JMP ®. Esses softwares evitam que ocorram erros de cálculos, mas é importante ressaltar que a definição dos limites de controle deve ser feita por profissional devidamente capacitado.

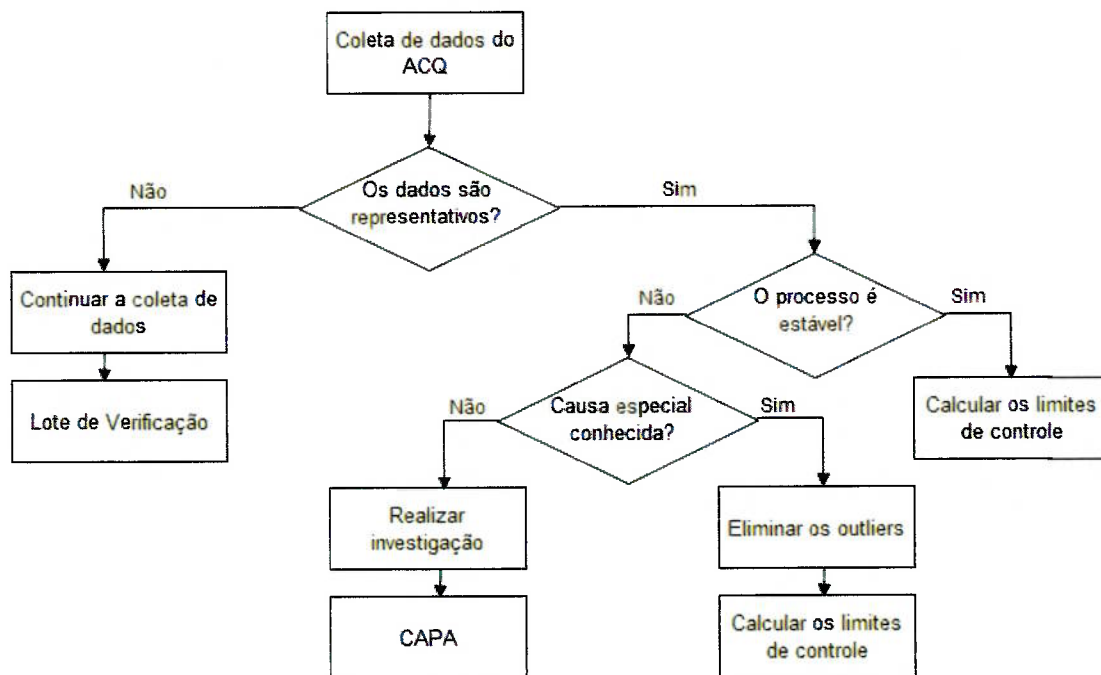


Figura 7 - Árvore de decisão para cálculo dos limites de controle

O estágio 3 do ciclo de vida de validação baseia-se na estratégia de CEP, no entanto, a revisão dos dados ocorre conforme descrito na Figura 8:



Figura 8 - Revisão de dados (estágio 3)

A revisão de lote tem a finalidade de verificar, se no nível individual, o lote se encontra dentro dos limites de controle estabelecidos. Em geral, a revisão de lote é realizada pelo time operacional, e caso seja obtido um valor fora dos limites estabelecidos a área técnica deve ser envolvida.

A revisão de lote é bastante importante para que os operadores do processo se sintam responsáveis pelo programa de monitoramento. Para o sucesso dessa revisão todos devem ser treinados na importância do programa de monitoramento. É fundamental que todos os envolvidos na revisão do lote conheçam o conceito de causa especial e causa comum, e entendam qual o momento adequado de atuar no processo.

A revisão trimestral deve avaliar a presença de tendências de resultados. A revisão trimestral é importante para que o processo seja mais pró-ativo, e que as tendências possam ser identificadas em menor espaço de tempo.

A revisão anual, além de fazer a avaliação de tendência dos resultados, deve estar em alinhamento com o ciclo de elaboração de RPP (revisão periódica de produto), e os indicadores de desvios de processo e resultados fora de especificação devem ser considerados na avaliação dos dados. Ressalta-se que a revisão periódica do produto (RPP) é um requisito regulatório, e deve ser realizado anualmente para garantir a autorização de comercialização do produto.

3. ESTUDO DE CASO:

Conforme descrito nos itens anteriores, a validação de processos deve abranger todo o ciclo de vida do produto. O objetivo deste estudo de caso foi definir a estratégia para a implantação do estágio de monitoramento (estágio 03) em indústria farmacêutica nacional, para o processo de produção de comprimidos, de um produto maduro, ou seja, um produto que já está disponível para comercialização.

Neste caso, é válido ressaltar que o desenvolvimento do processo não foi feito em alinhamento com os conceitos de ciclo de vida do produto, portanto, muito dos documentos citados ao longo deste trabalho, principalmente aos que se referem ao estágio 01 não estão disponíveis.

A estratégia adotada segue o fluxo definido na figura 8, incluindo uma revisão do processo e da estratégia de controle de fabricação, conforme descrito nos itens a seguir:

3.1. Descrição do produto:

3.1.1. Formulação:

Este item tem por objetivo descrever o objeto deste estudo de caso e contextualizar os parâmetros de processo monitorados. A tabela 1 traz a composição qualitativa do "Produto A", um produto sólido – comprimido, fabricado por granulação em via úmida.

Tabela 1 – formulação qualitativa do "Produto A"

Componente	Função na formulação
Componente A	Princípio ativo
Celulose microcristalina	Diluyente/ Desintegrante
Amidoglicolato de sódio	Desintegrante
Hipromelose	Aglutinante
Dióxido de silício	Deslizante
Estearato de magnésio	Lubrificante
Água purificada	Veículo do aglutinante

Não foi incluída neste trabalho uma avaliação quantitativa da forma farmacêutica, visto que essas informações são consideradas confidenciais. Cita-se apenas que o desenvolvimento

farmacotécnico da formulação determinou a quantidade adequada de cada um dos componentes citados na tabela acima para que os atributos químicos e físicos do processo pudessem ser atendidos.

3.1.2. Atributos Críticos de Qualidade (CQA):

Os atributos críticos de qualidade para este produto estão descritos na tabela 2. Esses parâmetros têm relação direta com o propósito de utilização do produto e são avaliados lote a lote, como parte do controle de qualidade do produto.

Tabela 2 – atributos críticos de qualidade para o “Produto A”

Atributo	Justificativa Técnica
Potência (teor)	A potência do produto é considerada como um atributo crítico de qualidade, pois através de seu controle é garantido que o paciente receberá o benefício terapêutico deste produto, sem que seja exposto a quantidades consideradas tóxicas.
Produtos de degradação	Os produtos de degradação da substância ativa devem estar em níveis considerados seguros, garantindo a segurança de utilização.
Uniformidade de conteúdo	A quantidade de princípio ativo deve estar uniformemente distribuída em todas as unidades do produto, provendo segurança de que todos os comprimidos do lote apresentam a mesma potência.
Dissolução	O comprimido deve ser dissolvido no organismo, garantindo assim que a droga estará disponível para exercer a sua ação.

Como parte inicial da estratégia de monitoramento, o atributo crítico de qualidade “potência” foi selecionado como um piloto para a avaliação de tendência. Inicialmente, a avaliação deste atributo de qualidade foi realizada para identificação de tendências ou causas especiais, que pudessem indicar que o processo não estivesse sob controle estatístico.

Com esta finalidade foram elaborados os gráficos 1 e 2, sendo que o primeiro tem a intenção de avaliar a distribuição dos dados, e o segundo o controle do processo.

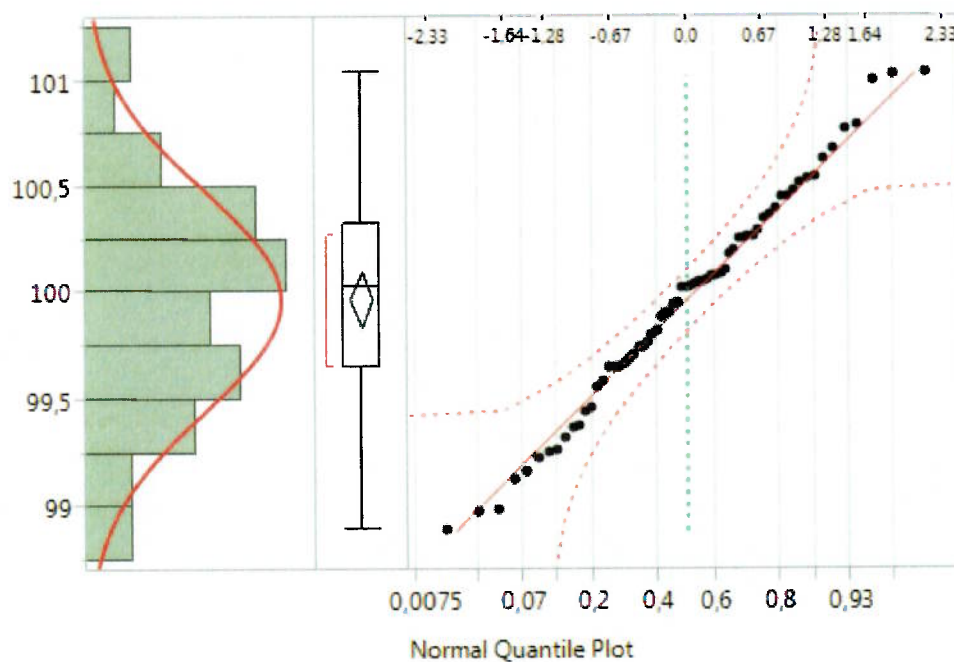


Gráfico 1 – avaliação de normalidade de potência (%)

Através do gráfico acima foi possível concluir que os dados apresentam distribuição normal. Essa conclusão foi possível através da avaliação do formato do histograma, que se aproxima ao formato de um sino, e através da avaliação do gráfico de probabilidade normal, onde os pontos plotados aproximam-se de uma reta.

Partindo do conhecimento sobre a distribuição dos dados, foram elaboradas as cartas de controle abaixo:

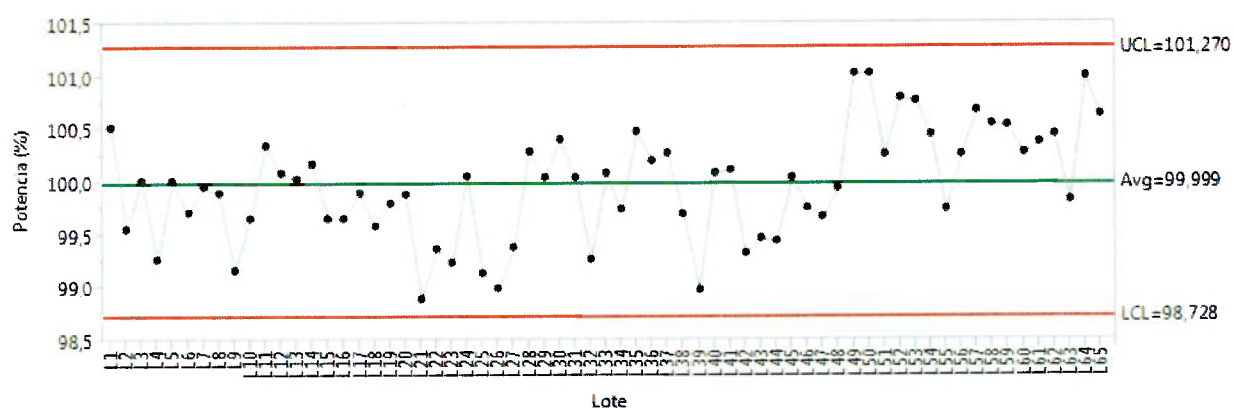


Gráfico 2A – carta de controle de potência (%) – Produto A

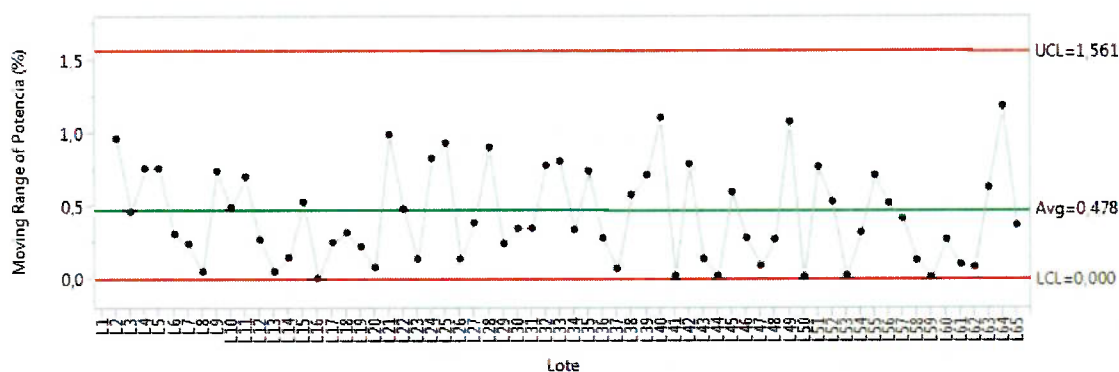


Gráfico 2B – carta de controle de potência (amplitude) – Produto A

A interpretação das cartas de controle acima permitem concluir que o atributo de qualidade “Potência” encontra-se estável, e não existem tendências de resultados neste processo.

A partir dessa conclusão, os limites descritos acima foram estabelecidos para a rotina do produto, e sistematicamente, e os resultados para os lotes serão confrontados frente a esses limites. Isso permitirá que ações sejam tomadas antes que se obtenham resultados fora de limite de especificação. Ademais, permite monitorar o status de validação do processo.

Ressalta-se, no entanto, que as análises são apenas realizadas no final do processo de fabricação, e quando os resultados são obtidos, não há tempo hábil de reação, e como foi dito anteriormente, a qualidade deve ser construída juntamente com o processo de fabricação do produto.

3.2. Descrição do processo:

As operações unitárias do processo de fabricação do “Produto A” estão descritas no fluxograma da figura 9. As etapas abaixo descrevem o processo tal qual este foi validado.

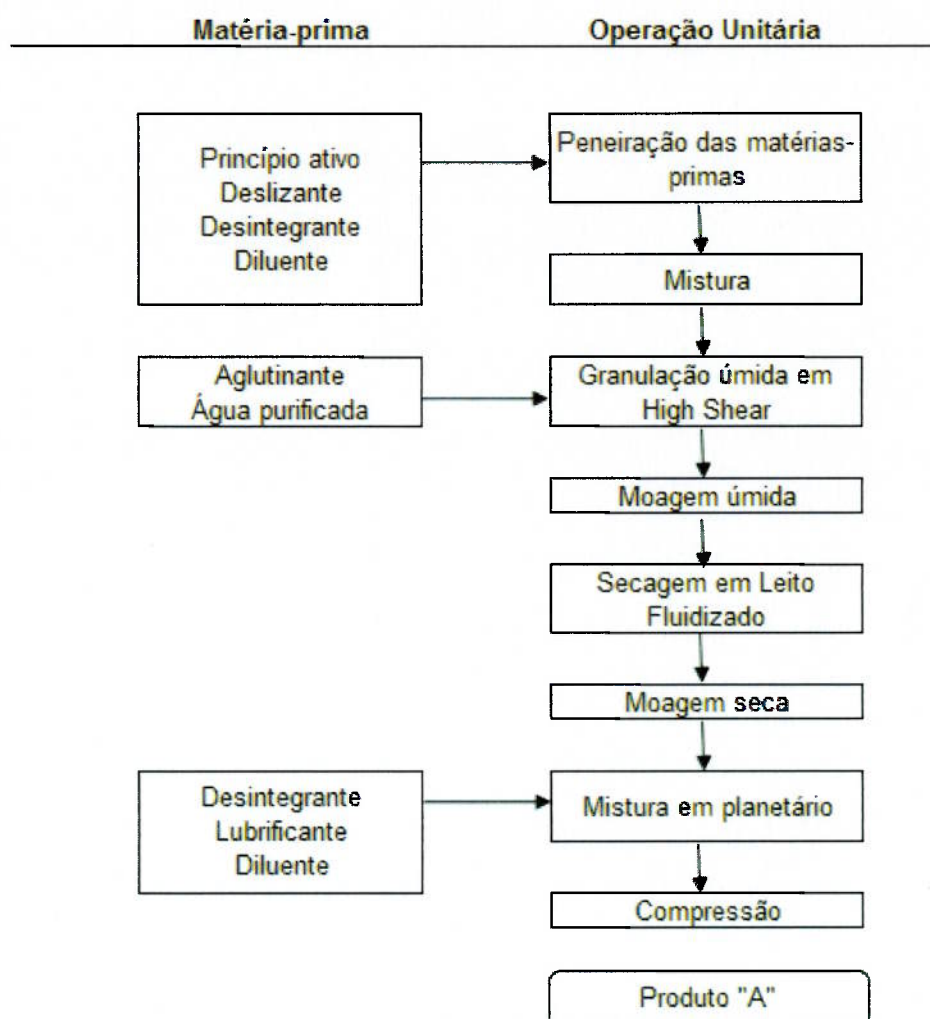


Figura 9 - Fluxograma de descrição do processo

É preciso compreender o processo, para que os parâmetros a serem monitorados possam ser definidos com base em racional técnico. Com objetivo de melhor identificar os riscos envolvidos neste processo e o impactos dos parâmetros foi elaborado uma análise de risco, que pode ser consultada no apêndice 01.

Para a elaboração desta análise de risco, a ferramenta utilizada foi o FMEA, e para esta, foi adotado o critério de priorização mostrado na tabela 3:

Tabela 3 – Priorização dos riscos

RPN (O X S X D)	Classificação do risco	Tratativa
50 - 75	Risco Alto	Considera-se que o parâmetro possui impacto direto sobre o status de validação do produto, e que a estratégia de controle adotada não é capaz de manter o status de validação do processo. Para estes casos o processo não pode ser elevado para estágio 03 e melhorias devem ser implementadas.
12 - 50	Risco Moderado	Considera-se que o parâmetro possui impacto direto sobre o status de validação e que a estratégia de controle é robusta para manter o status de validação do processo. No entanto, a variabilidade deste parâmetro é significativa e o mesmo deve ser incluído no monitoramento periódico do produto.
Abaixo de 12	Risco Baixo	Considera-se que o parâmetro não possui impacto direto sobre o status de validação (com exceção daqueles considerado com severidade 5) e portanto, não serão monitorados. Aqueles parâmetros classificados com severidade 5 serão incluídos no programa de monitoramento, mesmo que o valor de RPN seja inferior a 12.

Com base nesta classificação de priorização, identificou-se a necessidade de monitoramento dos seguintes parâmetros:

- i. Tempo de granulação
- ii. Consumo de potência
- iii. Velocidade de compressão
- iv. Força de compressão

Uma vez definidos os parâmetros de processo a serem monitorados, foi iniciado o levantamento de dados para avaliação da estabilidade do processo. Para isso, foi feita uma

revisão dos registros de lotes fabricados posteriormente à realização da validação do processo (estágio 02), envolvendo a coleta de dados de 65 lotes.

As seguintes considerações foram feitas nesta avaliação inicial de dados:

3.2.1. Tempo de granulação e consumo de potência

A etapa de granulação corresponde a uma alteração física do material, onde uma mistura de pós-finos é transformada em grânulos de tamanho uniforme, devido à formação de pontes líquidas, que são facilitadas pela utilização de um agente granulante.

O tempo de granulação deve ser adequado de modo que toda a solução de granulação seja adicionada a mistura, sem que haja massificação excessiva (formação de grânulos mais duros). Já o consumo de potência determina o ponto em que o material atingiu a massificação esperada.

Como descrito no FMEA (apêndice 1), esses parâmetros são controlados por receita, ou seja, há um controle automatizado que determina o tempo de granulação e o consumo de potência final. Por ser um sistema automatizado, a avaliação dos dados demonstrou baixa variação entre os resultados obtidos (pouca “resolução”) e avaliou-se como não aplicável a elaboração de carta de controle para esses parâmetros. Os gráficos 3 e 4 representam a distribuição desses dados.

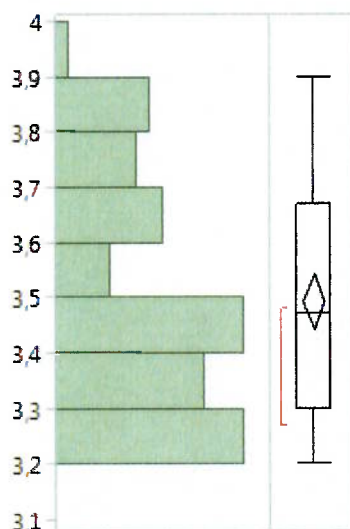


Gráfico 3 - Histograma de tempo de granulação (minutos). Média: 3,5 minutos. Desvio-padrão: 0,21 minutos.

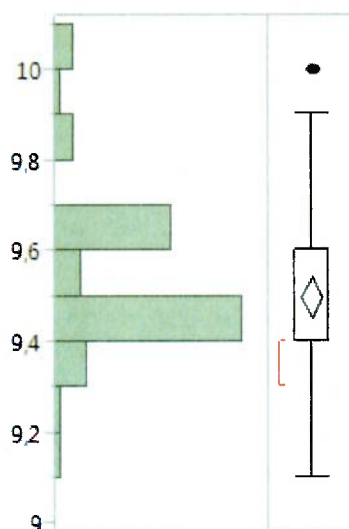


Gráfico 4 – Histograma de consumo de potência (kW). Média: 9,5 kW; Desvio-padrão: 0,18 kW.

Para esses dois parâmetros foram mantidas as estratégias de controle vigente, de avaliação dos resultados lote a lote por profissional qualificado, e revisão anual, em conjunto com a revisão periódica de produto (RPP) para identificação de possíveis tendências.

3.2.2. Velocidade de compressão e força de compressão

Durante a etapa de compressão os grânulos formados são alimentados em uma matriz, e por ação de força mecânica, o pó é comprimido. O parâmetro velocidade de compressão

está relacionado a produtividade do equipamento, mas também tem impacto direto nos atributos físicos do produto, visto que o tempo de contato do pó com os punções e com a matriz reflete na dureza do produto. Já a força de compressão refere-se à força mecânica exercida sobre o pó para a formação dos comprimidos.

A revisão dos dados demonstrou que os lotes foram fabricados na velocidade máxima permitida por validação de processos, com objetivo de valorizar a produtividade, portanto, não foi necessária uma avaliação estatística dos dados.

Em relação à força de compressão, os dados compilados estão representados nos gráficos 5, 6A e 6B:

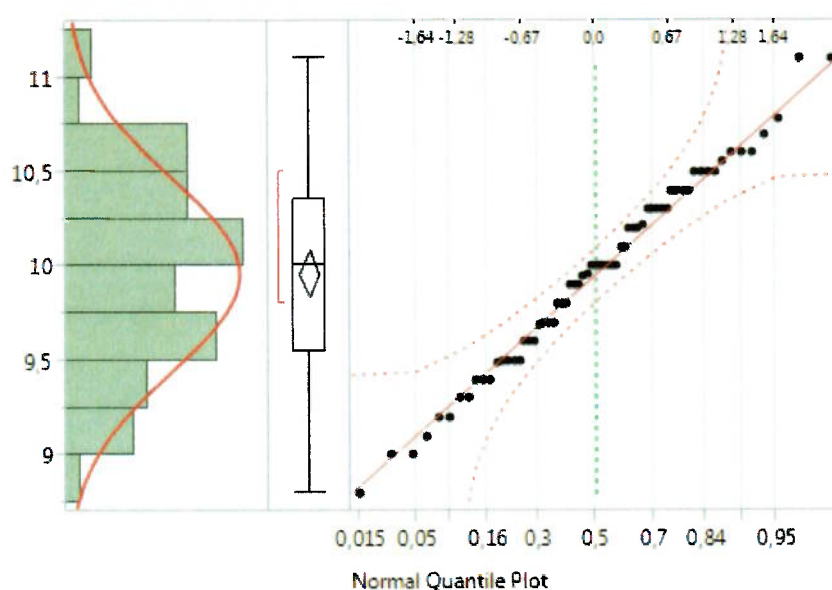


Gráfico 5 – Avaliação da distribuição da força de compressão – Produto A

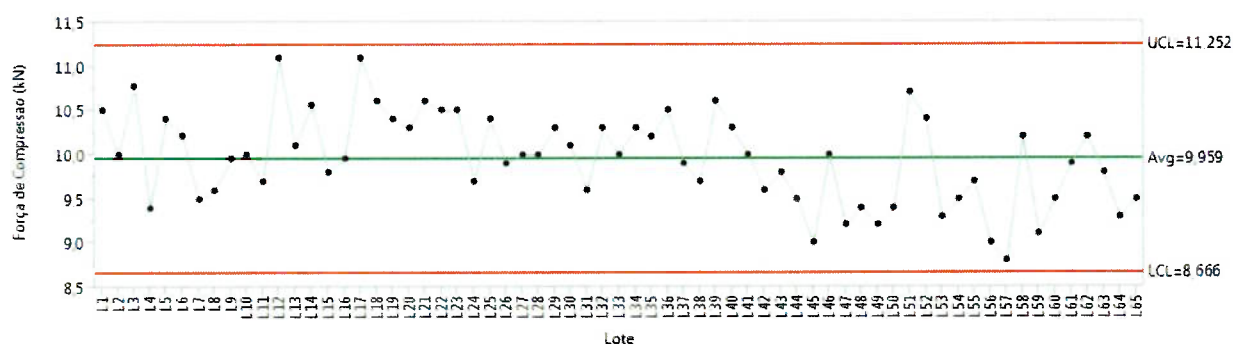


Gráfico 6A – carta de controle de força de compressão (kN)

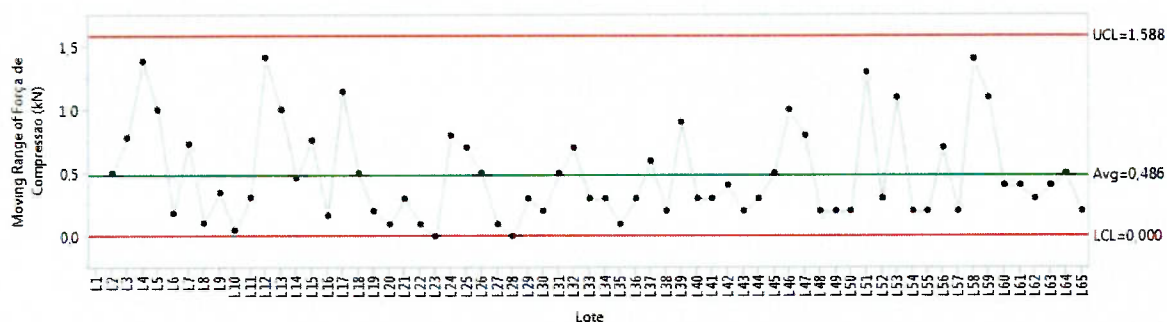


Gráfico 6B – carta de controle de força de compressão (amplitude)

A avaliação dos dados demonstra que os mesmos apresentam distribuição normal. Adicionalmente, é possível concluir, a partir dos gráficos 6A e 6B que o processo é estável, e não existem tendências de resultados. Deste modo, para o parâmetro “Força de Compressão” os limites de controle calculados nos gráficos anteriormente citados (6A e 6B) são apropriados para o processo, e a avaliação lote a lote deste parâmetro, frente aos limites de controle, foi incluída na estratégia de monitoramento.

3.3. Controles em Processo (IPC):

Além dos parâmetros de processo, que devem ser mantidos dentro dos limites validados, para que a qualidade do produto seja assegurada, existem alguns testes executados ao longo do processo de fabricação, que tem a função de controlar as respostas dos parâmetros de processo, e realizar ajustes caso sejam necessários.

Na tabela 4 consta a lista dos controles em processo realizados para o “Produto A”.

Tabela 4 – Descrição dos controles em processo

Atributo	Justificativa Técnica
Granulometria	O tamanho dos grânulos formados durante o processo de granulação, bem como a distribuição do tamanho de partícula devem ser monitorados no controle em processo, pois apresentam impacto direto nos CQA do produto, como uniformidade e dissolução.

Atributo	Justificativa Técnica
Perda por secagem	A umidade dos grânulos deve ser monitorada para comprovar a eficácia do processo de secagem, e controlar a quantidade de umidade na mistura, evitando assim que ocorra degradação do princípio ativo, que é sensível a umidade e pode se degradar na presença de água.
Diâmetro	O diâmetro do comprimido é determinado pela ferramenta (punção) utilizada no processo de compressão. Esse parâmetro é especificado para não haver impacto nas etapas subsequentes do processo (emblastamento).
Espessura	A espessura tem relação com profundidade de enchimento da matriz (quantidade de pó) e com a força de compressão.
Dureza	Esse controle em processo tem correlação direta com a dissolução do produto, uma vez que produtos com dureza elevada podem ter o tempo de dissolução aumentado, impactando o tempo de disponibilização do fármaco no organismo. Por outro lado, dureza baixa pode levar a quebra dos comprimidos nas etapas subsequentes do processo.
Peso médio de 20 comprimidos	O peso médio e peso individual dos comprimidos devem ser monitorados para se assegurar que o paciente irá receber a dose descrita na bula (neste caso a premissa é que a mistura de pós é uniforme). O monitoramento do desvio relativo do peso individual é uma ferramenta para avaliar o desempenho do equipamento durante o processo de compressão, e para avaliar a distribuição de peso em todo o lote.
Peso individual do comprimido	
Desvio relativo de peso	
Desintegração	Esse parâmetro deve ser monitorado para avaliar o tempo de desintegração do comprimido quando em contato com água/ solução desintegrante.
Friabilidade	A friabilidade avalia a resistência mecânica do comprimido a quebra e perda de massa. Esse parâmetro deve ser monitorado para garantir a resistência mecânica dos comprimidos formados.

Dos controles em processo citados acima, foram selecionados aqueles mais significativos para o processo, dureza e peso médio, para serem incluídos na estratégia de monitoramento continuado. Após a implementação do monitoramento na rotina de produção o estabelecimento de limite de controle para os demais parâmetros poderá ser avaliada.

3.3.1. Dureza

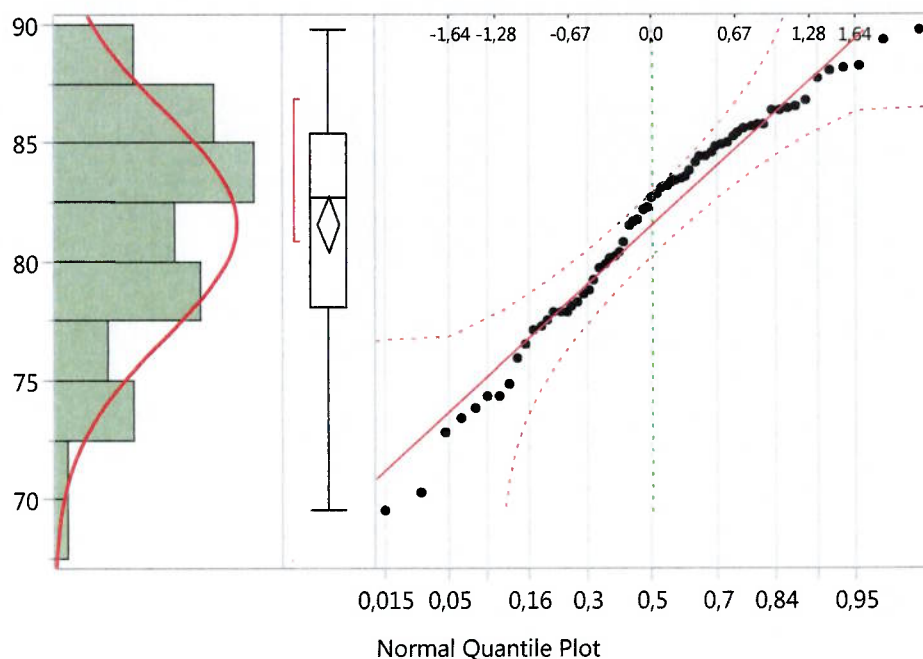


Gráfico 7 – avaliação da distribuição – dureza

Embora a curva de distribuição não tenha se apresentado simétrica, o gráfico de probabilidade normal permite concluir que os dados apresentam distribuição normal. Deste modo, foram construídos os gráficos 8A e 8B para avaliar a estabilidade do processo, conforme descrito a seguir:

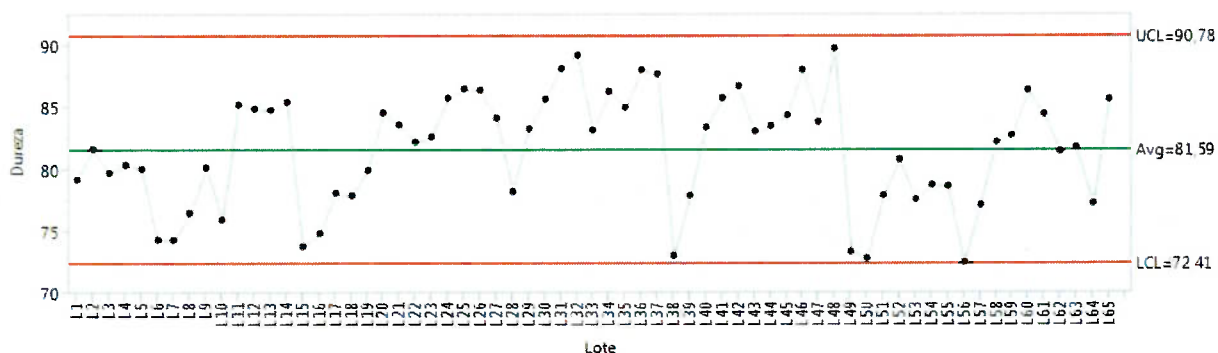


Gráfico 8A – carta de controle de dureza

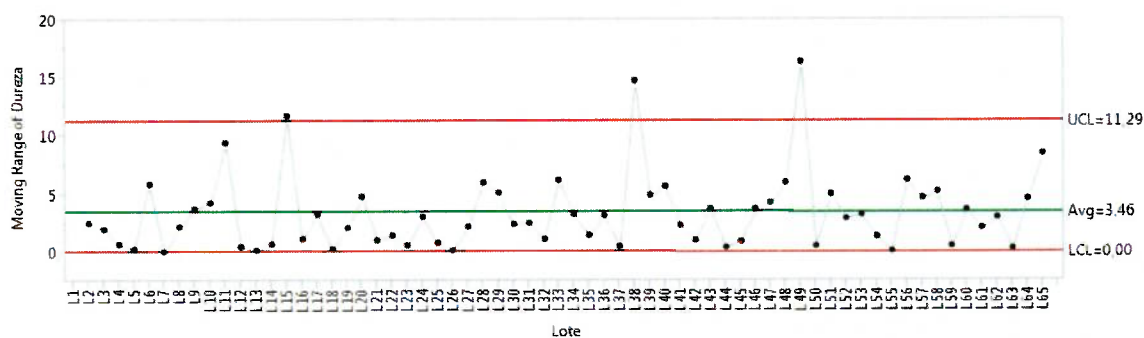


Gráfico 8B- carta de controle de dureza (amplitude)

Nota-se que no gráfico de valores individuais de dureza (gráfico 8A) todos os resultados encontram-se dentro dos limites de controle, no entanto, o gráfico de amplitude apresenta dados fora dos limites estabelecidos. Não é possível afirmar que exista alguma causa especial agindo sobre o processo, pois na ocasião da fabricação dos lotes envolvidos não foi realizada nenhuma investigação, e o registro de lote não descreve nenhuma anormalidade.

A partir do gráfico 8B pode-se inferir que existe elevada variabilidade no processo, e que a fonte de tal variabilidade deve ser investigada para a melhoria do desempenho do processo. No entanto, esta investigação não pode ser abordada neste estudo de caso.

A conclusão obtida para este caso é de que o processo mantém-se em seu estado validado, e os limites de controle serão utilizados na rotina após a conclusão das investigações de causa raiz.

3.3.2. Peso médio

Uma avaliação semelhante àquela realizada para dureza foi feita para peso médio, como pode ser visto nos gráficos 9, 10A e 10B a seguir:

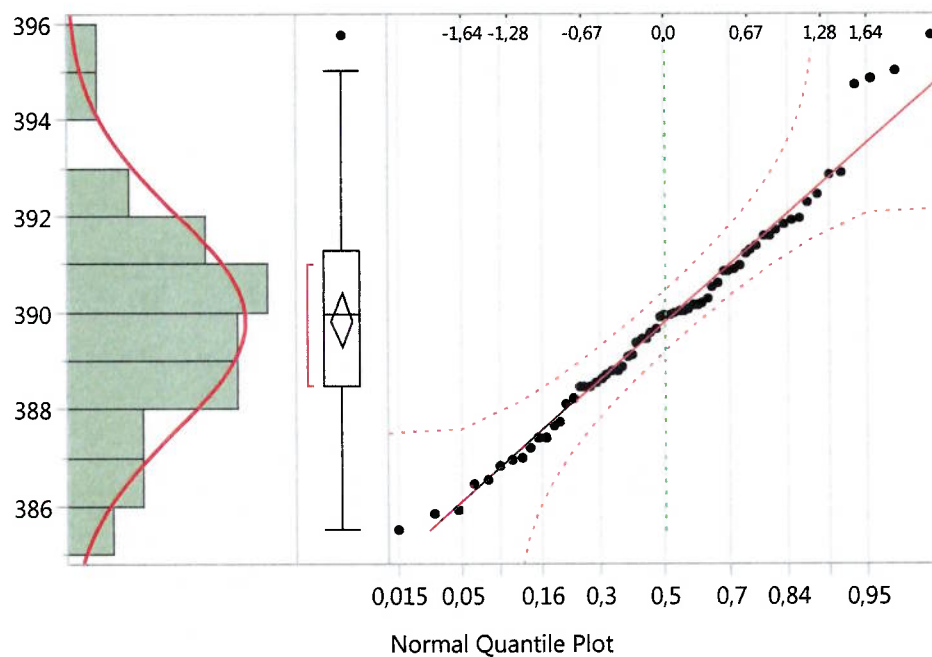


Gráfico 9 – Avaliação da distribuição dos dados – peso médio

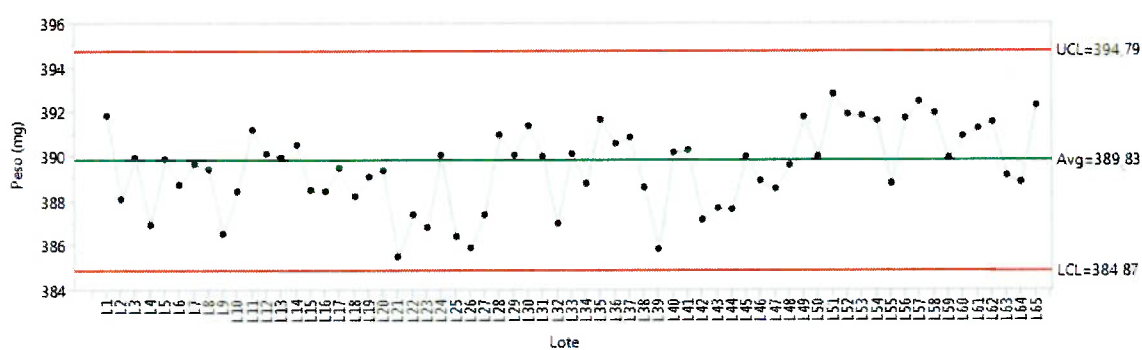


Gráfico 10A –carta de controle de peso médio (mg)

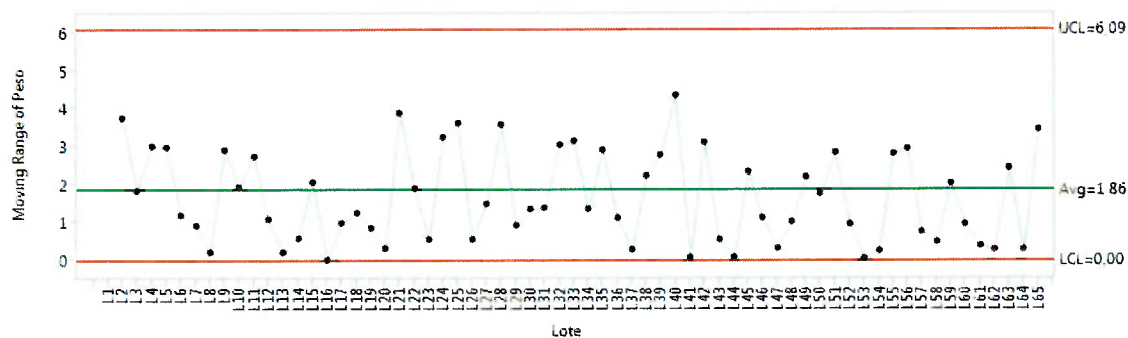


Gráfico 10B – carta de controle peso médio (amplitude)

Pelos gráficos 10A e 10B é possível perceber que em relação ao IPC peso médio, o processo encontra-se sob controle estatístico. É possível dizer que o processo mantém seu status validado em relação a este atributo.

A avaliação, lote a lote, dos resultados de peso médio frente aos limites de controle será incluída na estratégia de monitoramento.

4. CONCLUSÃO

A validação de processos é uma atividade que deve envolver todo o ciclo de vida do produto. Verificou-se, através deste trabalho, que os processos que não foram inicialmente desenvolvidos sobre os conceitos de ciclo de vida precisam ser revisitados para a identificação de possíveis melhorias e determinação de uma estratégia de monitoramento continuado.

Os resultados observados no estudo de caso indicam que o processo mantém-se em seu status validado, porém, melhorias podem ser implementadas com o objetivo de redução da variabilidade. A avaliação dos dados históricos permitiu estabelecer um ponto de início para o monitoramento continuado.

A implementação do estágio 03 de validação permite ao fabricante exercer um controle mais intensivo da qualidade do produto, garantindo que o processo é robusto, e irá resultar em produtos com a qualidade esperada.

O estágio 03 também deve ser utilizado como uma ferramenta de melhoria de processo, permitindo a identificação antecipada de tendências e causas especiais, e ação proativa sobre o processo.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, J.R.B; SOUZA, M.B.; NETO, P.J.; LOPES, C.E. Uso de controle estatístico para avaliação e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. *Acta Farm. Bonaerense*. 24(3): 426-35. 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR ISO 9001:2008: Sistema de Gestão da Qualidade – requisitos. Rio de Janeiro. ABNT, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICA. NBR ISO 31000:2009: Gestão de Riscos – Princípios e Diretrizes. Rio de Janeiro. ABNT, 2009.

BRASIL, Resolução RDC Nº. 17, de 16 de Abril de 2010. Dispões sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: legis.anvisa.gov.br

CONTADOR, J. C. Gestão de Operações. Editora Bluncher. 3ª edição. 2010

FDA.Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices, 2011.

HUANG, J. et al. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009.

KENETT, R.; KENETT, D. Quality by design applications in biosimilar pharmaceutical products.Review. 2008.

PAUL, L.; PLUTA, D.A.; Lifecycle Approach to process validation. What, Why and How? *The Journal of Validation Technology*.2011

PDA.Tchenical Report No. 60: Process Validation: A Life Cycle Approach: 2013.

RIBEIRO, J.L.; SCHWENGBER, C.; Cartas de controle para variáveis, cartas de controle para atributos, função de perda quadrática, Análise de sistemas de medição. 2012. 172 p. FEENG/UFRGS – Fundação Empresa Escola de Engenharia da UFRGS.

ROY, S. Quality by design: A holistic concept o building quality in pharmaceutical. *International Journal o Pharmaceutical and biomedical reserrch*, 2012.

THADUVAI, R. et al. Process Validation of Pantoprazol 40 mg tablets.Ther Pharma Inovation. Vol. 1 No. 5 2012.The Pharma Journal [availableonline: www.thepharmajournal.com].

APÊNDICE A– ANÁLISE DE RISCO DO PROCESSO

Tabela 1 – Escala para "Ocorrência"

Ocorrência	Critério de Ocorrência	O
Quase nunca	Não há registros de ocorrência do evento.	1
Rara	Há registro de ocorrência nos últimos 5 anos.	2
Moderada	Há registro de ocorrência do evento 1 vez ao ano.	3
Alta	O evento ocorre bimestralmente	4
Muito alta	O evento ocorre ao menos 3 vezes ao ano.	5

Tabela 2 – Escala para "Severidade"

Severidade	Critério de Severidade	S
Nenhuma	Modo de falha não causa danos para a qualidade do produto ou para a segurança do paciente.	1
Mínima	Modo de falha pode levar ao aparecimento de defeitos menores no produto, e não oferecem riscos para a segurança do paciente ou eficácia do produto. Esse tipo de defeito não é detectado pelo cliente.	2
Moderada	Modo de falha pode levar ao aparecimento de defeitos maiores no produto e tem potencial risco para a segurança do paciente ou eficácia do produto.	3
Grande	Modo de falha pode levar ao aparecimento de defeitos críticos no produto que afetam a segurança do paciente ou eficácia do produto. As unidades defeituosas podem ser removidas, e o defeito não leva à rejeição do lote.	4
Extrema	Modo de falha pode levar ao aparecimento de defeitos críticos no produto que afetam a segurança do paciente ou eficácia do produto.	5

Tabela 3 – Escala para "Detecção"

Detecção	Critério para Detecção	D
Quase certa	O modo de falha pode ser identificado por um sistema eletrônico que não permite que o processo continue.	1
Alta	O modo de falha pode ser identificado por profissional treinado que não permite que o processo continue.	2
Média	Há dupla checagem em locais/ momentos diferentes.	3
Baixa	Há checagem cuidadosa com sobrecarga de trabalho.	4
Quase impossível	Não há nenhum mecanismo de detecção do modo de falha.	5

Tabela 4 – Análise de Risco – FMEA (continua)

Etapa	Descrição Técnica	Parâmetros	Modo de falha	Efeito da falha	S	Causa/ Mecanismo da falha	O	Controles atuais do processo (mitigação)	D	RPN
Peneiração das matérias-primas	Os materiais, tanto os inertes, quanto a substância ativa, são peneirados para desaglomerar o material antes do início da pré-mistura. Nessa etapa não há redução do tamanho de partículas (não ocorre moagem), apenas uniformização dos pós.	Malha da peneira	Utilização de peneira incorreta	A presença de aglomerados pode dificultar o processo de pré-mistura devido a presença de grumos.	1	Erro operacional	1	A malha de peneira a ser utilizada é descrita na prescrição de fabricação e há segunda verificação do equipamento utilizado.	3	3
			Peneira furada		1	Armazenamento incorreto	2	É realizada inspeção visual da malha da peneira antes do início do processo e há segunda conferência do equipamento utilizado.	3	
Pré-mistura	Essa etapa tem por objetivo realizar a homogeneização inicial das matérias-primas no granulador antes de se iniciar a granulação propriamente dita.	Tempo de pré-mistura	Tempo de mistura inferior ao validado.	O material não estará homogêneo no momento da aplicação da solução granulante, prejudicando a formação dos grânulos.	4	Falta de calibração do instrumento de medição. Erro na medição	1	O tempo de mistura é controlado por receita automática.	1	4

Tabela 4 – Análise de Risco – FMEA (continuação)

Etapa	Descrição Técnica	Parâmetros	Modo de falha	Efeito da falha	S	Causa/ Mecanismo da falha	O	Controles atuais do processo (mitigação)	D	RPN
Pré-mistura		Velocidade do misturador	Velocidade diferente do range validado.	Velocidades baixas podem levar a uma mistura ineficiente.	4	Falta de calibração do instrumento de medição. Parâmetro cadastrado incorretamente na receita.	1	A velocidade de mistura é controlada por receita automática. A receita cadastrada passa por segunda conferência e aprovação por pessoal treinado. Os instrumentos de medição são periodicamente calibrados.	1	4
Granulação	A etapa de granulação corresponde a uma alteração física do material, onde uma mistura de pós é transformada em grânulos de tamanho uniforme, devido à formação de pontes líquidas, que são facilitadas pela utilização de um agente granulante.	Tempo de granulação	Tempo de granulação diferente do range validado.	Tempo inferior ao range validado: ocorre a formação de grânulos muito friáveis, que não são resistentes às etapas posteriores do processo. O tempo pode ser insuficiente para ocorrer a adição completa da solução de granulação. Tempo superior ao range validado: pode ocorrer a formação de grânulos muito densos e grandes.	5	Falta de calibração do instrumento de medição. Parâmetro cadastrado incorretamente na receita.	1	O tempo de granulação é controlado por receita automática. A receita cadastrada passa por segunda conferência e aprovação por pessoal treinado.	1	5

Tabela 4 – Análise de Risco – FMEA (continuação)

Etapa	Descrição Técnica	Parâmetros	Modo de falha	Efeito da falha	S	Causa/ Mecanismo da falha	O	Controles atuais do processo (mitigação)	D	RPN
Granulação	A etapa de granulação corresponde a uma alteração física do material, onde uma mistura de pós é transformada em grânulos de tamanho uniforme, devido à formação de pontes líquidas, que são facilitadas pela utilização de um agente granulante.	Consumo de potência	Consumo de potência diferente do range validado.	Consumo de potência abaixo do validado: a densificação do material é insuficiente, e o ponto de granulação (material moldável e friável) não é atingido. Consumo de potência acima do validado: há densificação excessiva do material, levando a formação de grânulos duros.	5	Falta de calibração do instrumento de medição. Parâmetro cadastrado incorretamente na receita.	1	O consumo de potência é controlado por receita automática. A receita cadastrada passa por segunda conferência e aprovação por pessoal treinado. Os instrumentos de medição são periodicamente calibrados.	1	5
		Velocidade do misturador	Velocidade do agitador diferente do range validado.	Valores fora da faixa validada levam a problemas de uniformidade da granulação.	3	Falta de calibração do instrumento de medição. Parâmetro cadastrado incorretamente na receita.	1	A velocidade do misturador é controlado por receita automática. A receita cadastrada passa por segunda conferência e aprovação por pessoal treinado. Os instrumentos de medição são periodicamente calibrados.	1	3
		Velocidade do triturador	Velocidade do triturador diferente do range validado.	Se for utilizada a velocidade incorreta pode afetar o ponto da granulação e as características do granulado.	4	Falta de calibração do instrumento de medição. Parâmetro cadastrado incorretamente na receita.	1	A velocidade do triturador é controlado por receita automática. A receita cadastrada passa por segunda conferência e aprovação por pessoal treinado. Os instrumentos de medição são periodicamente calibrados.	1	4

Tabela 4 – Análise de Risco – FMEA (continuação)

Etapa	Descrição Técnica	Parâmetros	Modo de falha	Efeito da falha	S	Causa/ Mecanismo da falha	O	Controles atuais do processo (mitigação)	D	RPN
Moagem úmida	Após o processo de granulação a massa formada passa por um processo de moagem, onde ocorre uniformização do tamanho de partícula gerado.	Malha da peneira	Malha de abertura ou desenho incorreto.	No processo de uniformização o tamanho das partículas é determinado pela abertura da peneira, que deve ser rigorosamente obedecida, garantindo as características granulométricas do produto, evitando problemas de dissolução e ou desvios de Uniformidade de conteúdo.	5	Erro operacional	1	A malha de peneira a ser utilizada é descrita na prescrição de fabricação e há segunda verificação do equipamento utilizado.	1	5
Secagem	A secagem do granulado formado ocorre em leito fluidizado. Nesta etapa do processo os grânulos formados são submetidos à secagem a um fluxo de ar que leva à fluidização da mistura dentro	Fluxo de ar de entrada	Fluxo de ar de entrada fora do range validado.	Fluxo elevado pode levar a excessiva formação de pós-finos, impactando a compressibilidade do produto. Fluxo de ar de entrada baixo pode dificultar a fluidização dos grânulos, aumentando o tempo de secagem.	3	Falha no instrumento de medição. Parâmetro cadastrado de maneira incorreta na receita.	1	A receita cadastrada passa por segunda conferência e aprovação por pessoal treinado. Os instrumentos de medição possuem programa de manutenção preventiva.	2	6

Tabela 4 – Análise de Risco – FMEA (continuação)

Etapa	Descrição Técnica	Parâmetros	Modo de falha	Efeito da falha	S	Causal/ Mecanismo da falha	O	Controles atuais do processo (mitigação)	D	RPN
	equipamento.	Temperatura do ar de entrada	Temperatura do ar de entrada fora do range validado.	A temperatura do ar de entrada é definida visando gerar mais eficiência durante a secagem. A variação pode impactar no tempo de secagem. Temperaturas muito altas podem impactar ativos sensíveis.	4	Falha no instrumento de medição. Parâmetro cadastrado de maneira incorreta na receita.	1	A receita cadastrada passa por segunda conferência e aprovação por pessoal treinado. Os instrumentos de medição possuem programa de manutenção preventiva.	2	8
Moagem seca	Após o processo de secagem a massa formada passa por um processo de moagem, onde ocorre uniformização do tamanho de partícula gerado.	Malha da peneira	Malha de abertura ou desenho incorreto.	No processo de uniformização o tamanho das partículas é determinado pela abertura da peneira, que deve ser rigorosamente obedecida, garantindo as características granulométricas do produto, evitando problemas de dissolução e ou desvios de Uniformidade de conteúdo.	5	Erro operacional	1	A malha de peneira a ser utilizada é descrita na prescrição de fabricação e há segunda verificação do equipamento utilizado.	1	5

Tabela 4 – Análise de Risco – FMEA (conclusão)

Etapa	Descrição Técnica	Parâmetros	Modo de falha	Efeito da falha	S	Causa/ Mecanismo da falha	O	Controles atuais do processo (mitigação)	D	RPN
Compressão	Os grânulos formados são alimentados em uma matriz, e por ação de força mecânica, o pó é comprimido.	Velocidade de compressão	Velocidade de compressão fora do range validado.	A velocidade de compressão deve ser ajustada dentro dos limites estabelecidos, pois somente nesta faixa há avaliação dos atributos físicos do processo sobre os atributos críticos de qualidade. Adicionalmente, a velocidade de compressão é submetido ao órgão regulatório, e, portanto, não deve operar fora do range registrado.	4	Ajuste incorreto da compressora.	2	Segunda conferência realizada por operador treinado.	3	24
	Seu controle é importante para diagnosticar possíveis diferenças no produto que podem impactar na sua qualidade, como alterações nas características do granulado e no ajuste e calibração da compressora.	Força de compressão	Força de compressão insuficiente para a correta formação dos comprimidos.	Comprimidos com baixa dureza e alta friabilidade.	4	Ajuste incorreto	3	Os valores de força de compressão são constantemente medidos ao longo do processo de compressão. Testes realizados com o comprimido, como por exemplo dureza, auxiliam no ajuste do parâmetro.	3	36