

Eliane Andrade Freire Rocha

**Validação de Processo na Indústria Farmacêutica para a Forma
Farmacêutica Comprimido**

São Paulo

2010

Eliane Andrade Freire Rocha

**Validação de Processo na Indústria Farmacêutica para a Forma
Farmacêutica Comprimido**

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

São Paulo

2010

Eliane Andrade Freire Rocha

*Validação de Processo na Indústria Farmacêutica para a Forma
Farmacêutica Comprimido*

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

Orientador:

Prof. Dr. Adherbal Caminada Netto

São Paulo

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Rocha, Eliane Andrade Freire

Validação de processo na indústria farmacêutica para a forma farmacêutica comprimido / E.A.F. Rocha. – São Paulo, 2010.

p.

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

1. Comprimidos 2. Indústria farmacêutica I. Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Programa de Educação Continuada em Engenharia II. t.

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Aguinaldo José da Rocha Filho, dedico esse trabalho e agradeço pela compreensão e companheirismo durante os 2 anos de curso e ao meu bebê que está em gestação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por mais uma conquista em minha vida.

Aos meus pais, José de Sousa Freire e Magnólia Andrade Freire e minha irmã, Claudia Andrade Freire, pelo incentivo, apoio e compreensão por todas as vezes que deixei de ir visitá-los para me dedicar aos estudos.

Ao meu marido, Aguinaldo José da Rocha Filho, que sempre me apoiou nos estudos e me esclareceu muitas dúvidas na realização das atividades do curso.

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

Às minhas amigas do MBA Gestão e Engenharia da Qualidade Roseli Silva Santos, Vera Lúcia da Costa Ribeiro, Maria Aparecida Rodrigues de Lá Hóz e Larissa Franco, por toda ajuda e companheirismo ao longo do curso e pelos momentos alegres e de dificuldade que passamos juntas.

À todos os professores do curso de Gestão e Engenharia da Qualidade da Escola Politécnica da USP pelos preciosos ensinamentos.

À todos que de forma direta ou indireta contribuíram com o meu crescimento intelectual e estiveram comigo nessa caminhada; meu eterno agradecimento.

RESUMO

Visando a qualidade, cada vez mais a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, exige que a indústria farmacêutica siga a Resolução RDC nº. 17 de 16 de Abril de 2010 – Boas práticas de fabricação de medicamentos.

Uma das solicitações dessa norma é a validação dos processos produtivos, pois através dela é possível garantir que o medicamento seja puro, seguro e eficaz.

Em cumprimento a norma, as indústrias farmacêuticas têm aumentado seu número de processos validados e com isso, melhorado cada vez mais o grau de qualidade.

Neste trabalho será apresentado como deve ser realizada a validação de um processo na forma farmacêutica comprimido na indústria farmacêutica, iniciando-se pela citação das premissas necessárias para a validação de processo, descrevendo-se em seguida como elaborar a documentação necessária e, por fim, apresentando-se uma validação de processos de um produto na forma farmacêutica comprimido.

Palavras-chave: Premissas, Documentos, Validação de Processo.

ABSTRACT

Looking for quality, more and more The National Health Surveillance Agency (Anvisa), requires that the pharmaceutical industry follow the Resolution RDC No. 17 April 16, 2009 – good manufacturing practices for medicinal products.

One of the requests for that standard is the validation of production processes, because through it is possible to ensure that the medicinal product is pure, safe and effective.

In compliance with the standard, the pharmaceutical industries have increased their number of validated processes and thus improved even more the degree of quality.

This paper will be presented how the validation of process must be carried out in pharmaceutical tablet form in the pharmaceutical industry, starting from the necessary premises of the validation process, followed by how to elaborate the required documents and, finally, exemplifying a validation process of a product as pharmaceutical tablet form.

Keywords: Assumptions, Documents, process Validation.

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura A1. Fluxograma do processo.....	32
Figura B2. Misturador em V – esquema ilustrativo de amostragem.....	39
Figura C3. Resultados de uniformidade de mistura.....	46
Figura C4. Resultados de teor de ativo.....	47
Figura C5. Resultados de uniformidade de conteúdo.....	48
Figura C6. Resultados de dissolução.....	50
Figura C7. Resultados de produtos de degradação.....	51
Figura C8. Resultados de diâmetro.....	53
Figura C9. Resultados de espessura.....	54
Figura C10. Resultados de peso médio.....	56
Figura C11. Resultados de peso individual.....	57
Figura C12. Resultados de dureza.....	58
Figura C13. Resultados de desintegração.....	59
Figura C14. Resultados de friabilidade.....	60

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela A1. Lista de documentos internos.....	29
Tabela A2. Lista de documento externo.....	29
Tabela A3. Lista de matérias-primas e métodos.....	30
Tabela A4. Lista de equipamentos e documentos relacionados.....	31
Tabela A5. Tabela de análise de risco 1.....	33
Tabela A6. Tabela de análise de risco 2.....	34
Tabela B7. Tabela de parâmetros.....	37
Tabela B8. Tabela de amostragem 1.....	38
Tabela B9. Tabela de amostragem 2.....	40
Tabela B10. Tabela de amostragem 3.....	41
Tabela C11. Tabela resultados de uniformidade de mistura.....	45
Tabela C12. Tabela resultados de teor.....	47
Tabela C13. Tabela resultados de AV.....	48
Tabela C14. Tabela resultados de dissolução.....	49
Tabela C15. Tabela resultados de produtos de degradação.....	51
Tabela C16. Tabela resultados de diâmetro.....	52
Tabela C17. Tabela resultados de espessura.....	54
Tabela C18. Tabela resultados de peso médio.....	55
Tabela C19. Tabela resultados de peso individual.....	57
Tabela C20. Tabela resultados de dureza.....	58

Tabela C21.	Tabela resultados de desintegração.....	59
Tabela C22.	Tabela resultados de friabilidade.....	60
Tabela C23.	Tabela resultados microbiológicos.....	61
Tabela C24.	Tabela avaliação dos parâmetros.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
GMP	Good Manufacturing Practices
PMV	Plano Mestre de Validação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RSD	Desvio Padrão Relativo
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação de Operação
QD	Qualificação de Desempenho
USP 32 – NF 27	United States Pharmacopoeia versão 32 – NF 27
AV	Acceptance Value

SUMÁRIO

	Pág.
INTRODUÇÃO	13
1 VALIDAÇÃO DE PROCESSO.....	14
2 PREMISSAS PARA VALIDAÇÃO DE PROCESSO.....	16
2.1 Plano mestre de validação.....	16
2.2 Qualificação dos fabricantes e/ou fornecedores de insumos farmacêuticos.....	17
2.3 Qualificações de instalações, sistemas e equipamentos.....	18
2.4 Validação dos métodos analíticos.....	19
2.5 Ficha de produção.....	20
3 COMO ELABORAR O PROTOCOLO E O RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO.....	21
3.1 Protocolo de validação de processo.....	21
3.2 Relatório de validação de processo.....	22
4 APLICAÇÃO DA VALIDAÇÃO DE PROCESSO EM UM PRODUTO NA FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDO....	24
5 CONCLUSÕES.....	25
REFERÊNCIAS.....	26
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO.....	27
APÊNDICE B - ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO.....	35
APÊNDICE C - RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO..	43

INTRODUÇÃO

No passado as indústrias farmacêuticas não garantiam a qualidade dos medicamentos, isto é, os equipamentos e processos não tinham um controle, componente das formulações eram substituídos sem um estudo prévio e a higiene não era adequada. Muitas pessoas morreram devido à ingestão de medicamentos contaminados.

Devido ao alto número de incidentes por medicamentos contaminados, as autoridades sanitárias foram obrigadas a pensar em criar um sistema de proteção para o paciente e, por consequência, a indústria farmacêutica buscar formas de preservar o seu nome no mercado.

Em 1963, houve a primeira publicação sobre (Good Manufacturing Practices) GMP, nos Estados Unidos, e, após alguns anos, as (Boas Práticas de Fabricação) BPF chegaram no Brasil.

Atualmente, temos a Resolução RDC nº. 17 de 16 de Abril de 2010, que rege as Boas práticas de fabricação de medicamentos em nosso país, Brasil.

Essa norma orienta as indústrias farmacêuticas a proceder de forma adequada para manter a qualidade dos medicamentos.

Uma das exigências da Resolução RDC nº. 17 de 16 de Abril de 2010 é que as indústrias farmacêuticas devem apresentar todos os seus processos de fabricação validados, pois essa é uma das formas de garantir a qualidade do medicamento que será fornecido/ vendido ao paciente.

Portanto, esse trabalho pretende mostrar como deve ser realizada uma validação de processo para a forma farmacêutica comprimido em uma indústria farmacêutica, através da descrição das premissas necessárias, da elaboração da documentação utilizada e do estudo de validação de processo de um produto na forma farmacêutica comprimido, de uma indústria farmacêutica especializada em produtos na forma sólida, localizada em São Paulo.

1 VALIDAÇÃO DE PROCESSO

A validação de processo é um dos itens essenciais na indústria farmacêutica. Durante uma inspeção de Boas Práticas de Fabricação, a indústria farmacêutica deixar de apresentar os processos de fabricação validados, pode comprometer o recebimento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, que é fornecido pela (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) Anvisa.

Mas o que é a validação de processo? De acordo com a RDC nº. 17, validação de processo é a forma de garantir que um processo de um medicamento produza um produto com resultados de acordo com a especificação e que atenda as premissas de qualidade.

Para realizar a validação de processos é necessário acompanhar, realizar testes químicos, físicos, microbiológicos e documentar os resultados obtidos de três lotes consecutivos. Para considerar o processo validado, é necessário que esses três lotes apresentem resultados de acordo com a especificação.

Existem três tipos de validação: prospectiva, concorrente e retrospectiva.

A validação prospectiva é realizada durante o desenvolvimento do produto, isto é, durante a fabricação de lotes piloto de um medicamento que ainda não foi lançado no mercado ou durante a transferência de tecnologia de fabricação (mudança de planta de fabricação) de um medicamento. (Política empresarial interna).

A validação concorrente é realizada nos casos em que o processo já se encontra implementado e com seus parâmetros definidos. Normalmente, esse é o tipo de validação mais utilizadas nas empresas. (Política empresarial interna).

A validação retrospectiva é baseada nos parâmetros e resultados obtidos de lotes que já foram produzidos. Nesse tipo de validação, é necessário avaliar uma alta quantidade de lotes fabricados e os mesmos não devem apresentar modificações de processos entre eles. A validação retrospectiva é a menos utilizada. (Política empresarial interna).

Para a execução das validações prospectiva ou concorrente são necessários o acompanhamento de três lotes consecutivos do produto em questão e todos eles

devem apresentar resultados de acordo com o critério de aceitação dos testes químicos e físicos e especificações de parâmetros de processo.

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

De acordo com a RDC nº. 17, revalidação de um processo é a realização dos mesmos testes que ocorreu na validação ou a inclusão de novos testes em um determinado processo, a fim de garantir que o mesmo continua a atender seus parâmetros e especificações. A revalidação deve ocorrer em períodos determinados ou em casos de mudanças que possam afetar a qualidade do produto, podendo ser total ou parcial.

A revalidação deve ocorrer em períodos determinados ou em casos de mudanças que possam afetar a qualidade do produto. São alguns exemplos de revalidação de um processo: alterações de fabricantes de matérias-primas, mudança da fórmula do medicamento, mudanças de equipamentos do processo, mudanças de parâmetros, etc.

2 PREMISSAS PARA VALIDAÇÃO DE PROCESSO

Para realizar a validação de processo em uma indústria farmacêutica, é necessário criar um programa de validação, onde algumas atividades são necessárias inicialmente, de acordo com a ordem a seguir: Elaboração do plano mestre de validação, qualificação dos fabricantes e/ou fornecedores de insumos farmacêuticos, qualificação de instalações, sistemas e equipamentos, validação dos métodos analíticos, revisão e efetivação da ficha de produção e elaboração do protocolo de validação de processo.

Ao término das validações, é necessária a elaboração de relatórios que demonstrem e avaliem os resultados alcançados.

2.1 Plano mestre de validação

O (Plano Mestre de Validação) PMV é um documento que visa organizar e descrever o detalhamento e o andamento das atividades de validação na empresa. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.5). Esse documento serve como base para a priorização das validações e mostrar o status das qualificações de equipamentos, validações de métodos analíticos, validações de processos, validação de limpeza e validação de sistemas computadorizados. (Política empresarial interna).

Um Plano Mestre de Validação além de apresentar descritivos e políticas da empresa, deve conter um cronograma para as qualificações de equipamentos e sistemas, validações de métodos analíticos, validações de processo e validações de limpeza.

O PMV deve ser aprovado por todas as áreas responsáveis em executá-lo e deve ser revisado anualmente, com o intuito de atualizar os cronogramas nele estabelecidos. (Política empresarial interna).

Em auditorias, esse é um dos primeiros documentos solicitados pelos auditores.

2.2 Qualificação dos fabricantes e/ou fornecedores de insumos farmacêuticos

Uma das exigências da Anvisa é que toda indústria de medicamentos tenha os seus fabricantes e/ou fornecedores de insumos farmacêuticos qualificados. Isso é um dos pré-requisitos para se obter um medicamento com qualidade.

Nesse tipo de qualificação é necessário avaliar o fabricante e/ou fornecedor em relação ao cumprimento das boas práticas de fabricação, isto é, a indústria farmacêutica deve verificar as condições de fabricação, armazenamento e fornecimento da matéria-prima. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.44). Normalmente, essa verificação ocorre através de auditorias realizadas nos fabricantes e/ou fornecedores. (Política empresarial interna).

Outro requisito é avaliar a sistemática de garantia da qualidade dos fabricantes e/ou fornecedores desses insumos farmacêuticos. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.44). Essa avaliação é realizada através da verificação de documentos referentes à fabricação e controle de qualidade da matéria-prima. Também deve ser fornecido pelo fabricante e/ou fornecedor 3 amostras das matérias-primas com suas respectivas especificações, resultados analíticos e métodos utilizados para a análise. Normalmente, a indústria farmacêutica também solicita ao fabricante e/ou fornecedor o preenchimento de um questionário relacionado ao sistema de qualidade da empresa. (Calligaris, 2007)

A indústria farmacêutica deve analisar todos os dados recebidos, bem como desafiar as amostras fornecidas por eles através da realização de testes descritos em literaturas oficiais. Atendendo todos os requisitos, o fabricante e/ou fornecedor será qualificado. (Calligaris, 2007)

Após a qualificação, a indústria farmacêutica deve criar um programa de monitoramento para que essa certificação seja mantida. (Política empresarial interna).

2.3 Qualificações de instalações, sistemas e equipamentos

Qualificar uma instalação, um sistema ou um equipamento significa comprovar através de testes devidamente documentados que o equipamento, instalação ou sistema foi corretamente instalado e apresenta um funcionamento adequado, isto é, sem apresentar defeitos. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.5).

Para considerar uma instalação, um sistema ou um equipamento qualificado é necessário que os mesmos tenham sido projetados de modo que atendam as boas práticas de fabricação; tenham sido instalados e desenvolvam sua operação conforme as especificações descritas no projeto e por fim consigam garantir a qualidade do produto final através de seu desempenho. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.10).

A qualificação inicia-se no momento do desenvolvimento do projeto, estendendo-se para a (qualificação de instalação) QI, (qualificação de operação) QO e (qualificação de desempenho) QD. (Política empresarial interna).

Para o desenvolvimento de QI, QO e QD é necessário a elaboração de Protocolos de Qualificação, onde deve ser descrito a estratégia de qualificação, dados do equipamento, instalação ou sistema em questão e os testes/ verificações a serem realizadas em cada etapa. (Política empresarial interna).

Na qualificação de instalação são verificados: o tipo de material de construção, manuais e desenhos, calibração dos instrumentos que compõem a instalação/ equipamento. (Qualificação, [200-?]).

Na qualificação de operação são realizados testes baseados no funcionamento, isto é, de acordo com o que a instalação, sistema ou equipamento propõe. (Política empresarial interna). Os testes são realizados testando os parâmetros em seus limites mínimos e máximos, sempre buscando avaliar o pior caso. Nessa etapa, também é verificado se o Procedimento Operacional Padrão de utilização já foi elaborado e aprovado e se os colaboradores que farão utilização do equipamento, instalação ou sistema foram treinados. (Qualificação, [200-?]).

Na qualificação de desempenho são realizados testes com os materiais que são utilizados nos equipamentos, instalações ou sistemas. (Qualificação, [200-?]). Exemplos: em uma compressor, pode ser utilizado placebo ou o próprio produto, em um sistema de água, o teste será com a matéria-prima "água". (Política

empresarial interna). Nessa etapa, também são avaliados os parâmetros considerados críticos dos mesmos. (Qualificação, [200-?]).

Após a realização de todos os testes/ verificações, os resultados devem ser discutidos nos Relatórios de Qualificação e deve ser criado um programa de monitoramento para que se mantenha o “status” qualificado dos equipamentos, sistemas e instalações. (Política empresarial interna).

Em casos de mudanças que não cause impacto na qualificação, é necessária que a mesma seja registrada em um controle de mudança e anexada a documentação de qualificação. Em casos de mudanças que cause impacto na qualificação, o equipamento, sistema ou instalação deve ser requalificado. (Política empresarial interna).

2.4 Validação dos métodos analíticos

O objetivo principal da validação de métodos analíticos é de garantir que um procedimento analítico desenvolvido para um fim específico demonstre resultados reproduutíveis e confiáveis. (Valentini; Sommer; Matioli, 2007).

Devido à variação das características farmacológicas, níveis de dosagens terapêuticas e formulações dos medicamentos existentes, cada medicamento deve ter seu método analítico validado individualmente. (Valentini; Sommer; Matioli, 2007).

Na validação de métodos analíticos são realizados os testes de :

- Exatidão: é a verificação do quanto próximo encontram-se os resultados obtidos em relação a um valor de referência (Valentini; Sommer; Matioli, 2007);
- Precisão: é a avaliação das medidas de uma mesma amostra em relação a sua proximidade (Brito et al.; 2003);
- Especificidade: é a capacidade que o método possui de encontrar a substância procurada na amostra (Brito et al.; 2003);
- Limite de detecção: é o quanto o método é capaz de determinar de uma substância pesquisada. É um teste qualitativo (Brito et al.; 2003);

- Limite de quantificação: é a quantidade mínima que o método é capaz de determinar de uma substância pesquisada. Trata-se de um teste quantitativo (Brito et al.; 2003);
- Linearidade: é a linearidade do método em relação à substância pesquisada (Brito et al.; 2003);
- Consistência: é a capacidade de reproduzir resultados em situações diversas (Valentini; Sommer; Matioli, 2007).;
- Sensibilidade: este teste mostra o quanto sensível é o método para distinguir concentrações com valores bem próximos. (Brito et al.; 2003).

Os resultados obtidos nos testes de validação de métodos analíticos devem ser registrados em um relatório e aprovados pela área que desenvolveu os testes e pela área de Controle de Qualidade. (Política empresarial interna).

2.5 Ficha de produção

A ficha de produção é um documento utilizado pela área de fabricação durante a produção dos medicamentos. Esse documento é elaborado internamente e específico para cada produto.

Na ficha de produção temos a descrição detalhada de todo o processo de fabricação, isto é, nesse documento encontra-se a descrição dos equipamentos, as quantidades de matérias-primas a serem utilizadas, parâmetros de processo, testes de controle em processos e demais informações relevantes para a produção de um medicamento. (Política empresarial interna).

Esse documento deve ser preenchido durante a fabricação do medicamento e após o término, deve ser avaliada e arquivada como histórico de produção. (Política empresarial interna).

3 COMO ELABORAR O PROTOCOLO E O RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO

3.1 Protocolo de validação de processo

O protocolo de validação de processo é um documento o qual visa orientar e conduzir as atividades necessárias para se realizar a validação de processos. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.5).

De acordo com a Política empresarial interna, o protocolo de validação de processo deve conter:

- Objetivo: descrição do tipo de validação e o motivo da realização da mesma. Também é necessário citar a planta produtiva em que o processo será realizado e o tamanho do lote a ser validado;
- Documentos relacionados ao produto: nesse item deve ser citados a indexação de método analítico do produto acabado, indexação da ficha de produção, procedimentos operacionais padrão e referências externas relacionadas ao processo;
- Matérias-primas e métodos: descrição das matérias-primas utilizadas no processo e respectivos métodos analíticos;
- Equipamentos utilizados no processo: descrição dos equipamentos utilizados no processo bem como a indexação referente aos documentos de calibração, qualificação do equipamento e validação de limpeza;
- Fluxograma do processo produtivo: fluxo detalhado de como ocorre o processo de fabricação do produto em questão;
- Análise de risco: avaliação do processo de fabricação caracterizando e justificando as etapas como críticas ou não críticas;
- Áreas responsáveis pela execução das atividades: descrição das áreas envolvidas na validação de processo e de suas respectivas responsabilidades;

- Acompanhamento de Processo: pode ser um item do protocolo de validação ou um documento avulso. Destina-se a orientar a retirada e a quantidade das amostras e a coleta de parâmetros durante o acompanhamento do processo. A elaboração é baseada em documentos internos e externos da empresa, como, por exemplo, na "USP - NF Pharmacopoeia". Nele são citadas as especificações para cada teste/parâmetro. Caso o acompanhamento de processo seja um documento separado do protocolo de validação, o mesmo deve ser aprovado antes de iniciar os acompanhamentos de validação.

O protocolo de validação de processo deve ser aprovado antes do início da validação do processo pelas áreas responsáveis em executar as determinadas atividades. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.69).

3.2 Relatório de validação de processo

O relatório de Validação de Processo é o documento onde são registrados todos os resultados e avaliações obtidas após o acompanhamento de validação de um produto específico. (Resolução RDC nº. 17, 2010, p.6)

De acordo com a Política empresarial interna, o relatório de validação de processo deve conter:

- Objetivo: motivo pelo qual o produto foi validado;
- Dados da validação: descrição de como foi realizada a Validação de Processo através da citação do tamanho e número dos lotes acompanhados, indexação do método analítico de produto acabado, indexação das fichas de produção utilizadas para o processo e outras informações que se julgue relevantes ao processo;
- Avaliação dos resultados químicos;
- Avaliação dos resultados físicos;
- Avaliação dos resultados microbiológicos;
- Avaliação dos parâmetros acompanhados durante a validação de processo;

- **Desvios (caso tenha ocorrido durante o processo);**
- **Conclusão.**

4 APLICAÇÃO DA VALIDAÇÃO DE PROCESSO EM UM PRODUTO NA FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDO

Como base de estudo para essa monografia, será apresentada a validação do processo do “Produto A” comprimido, produzido pela empresa “Indústria Farmacêutica”, que é uma empresa especializada na fabricação da forma farmacêutica comprimido, com atuação em São Paulo.

Para esse estudo, inicialmente foi elaborado um protocolo de validação e um segundo documento, o acompanhamento de validação, pois o mesmo não foi inserido no protocolo.

Os parâmetros de processos, quantidades de amostras e especificações de testes físico-químicos e microbiológicos foram baseados em documentos internos da empresa como Procedimentos Operacionais Padrão, Métodos de Análise e Ficha de Produção. Para a definição das especificações, também foi utilizado o documento externo “USP 32 - NF 27 Pharmacopoeia 2010”.

Após a aprovação dessa documentação, três lotes consecutivos do “Produto A” comprimido foram acompanhados, observando-se seus parâmetros e retirando as amostras necessárias.

Os resultados obtidos foram avaliados e encontram-se descritos no Relatório de Validação.

Com o intuito de facilitar o entendimento dos documentos necessários para a aplicação da validação de processos, bem como seus resultados, ao invés de descrevê-los no corpo da monografia, foram criados “Apêndices” explicativos. Assim o Protocolo de Validação do “Produto A” comprimido, encontra-se no Apêndice A, o Acompanhamento de Processo do “Produto A” comprimido, encontra-se no Apêndice B e o Relatório de Validação de processos encontra-se no Apêndice C.

5 CONCLUSÕES

De acordo com a avaliação dos resultados, referenciados no Apêndice C, o Produto A comprimido apresentou valores de acordo com a especificação e sempre próximos ao alvo. Isto mostra que o processo de fabricação deste produto é robusto, controlado e reproduzível. Daí a importância de se validar um processo, pois foi atestado que o produto possui qualidade a partir dos resultados obtidos.

Também é possível perceber a importância das premissas da validação de processos. Se os fornecedores de matérias-primas da indústria em questão não fossem qualificados, essa indústria não receberia diversos lotes de um mesmo material com as mesmas características físicas e químicas. Se os equipamentos não fossem qualificados, não seria possível garantir que os equipamentos teriam o mesmo desempenho lote a lote. E se os métodos analíticos não fossem validados, não seria possível confiar nos resultados obtidos, pois não se saberia se o método funciona.

A validação do processo do Produto A comprimido foi obtida devido à dedicação dos colaboradores e do empenho da alta direção da empresa em se preocupar com os requisitos necessários para a qualidade, isto é, cumprir as normas de Boas Práticas de Fabricação para a produção de seus medicamentos, garantindo assim a qualidade de seu produto ao paciente.

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

QUALIFICAÇÃO de equipamentos e validação de processo de formas de dosagem sólida oral. [S.I.]: [s.n.] disponível no endereço: http://www.fiec.org.br/palestras/competitividade/industria_farmaceutica%20_qualificacao_equipamentos_valida%C3%A7%C3%A3o_dosagem_solid_a_oral_arquivos/frame.htm acessado em 08/2010.

USP. USP 32 - NF 27 PHARMACOPOEIA 2010. USP UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONV., 2010. General Chapters: 711 e 905.

**PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Elaboração:Responsável: RH Data: 30/06/10**Aprovação:**Validação: V Data: 30/06/10Produção: RH Data: 30/06/10Controle de Qualidade: QH Data: 30/06/10Garantia da Qualidade: QH Data: 30/06/10

**PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

1 OBJETIVOS

Este protocolo tem por função planejar a execução da validação concorrente do Produto A comprimido, na planta produtiva de São Paulo.

Serão acompanhados 3 lotes consecutivos, com tamanho de lote de 300 kg, onde será avaliado a reprodutibilidade do processo.

2 RESPONSABILIDADES

Para o desenvolvimento da validação de processo do Produto A, as responsabilidades serão divididas da seguinte forma:

Área de Validação: coordenar as atividades de validação, isto é, definir a estratégia de validação e elaborar o protocolo; realizar o acompanhamento de 3 lotes consecutivos e as respectivas amostragens; analisar os resultados obtidos e elaborar o relatório de validação de processo.

Área de Produção: definir as datas e produzir os lotes necessários para a validação de processos; aprovar os documentos de validação (protocolo de validação, acompanhamento de processo e relatório de validação).

Área de Controle de Qualidade: realizar as análises físico-químicas e microbiológicas; aprovar os documentos de validação (protocolo de validação, acompanhamento de processo e relatório de validação).

Área de Garantia da Qualidade: realizar as amostras de controle em processos; aprovar os documentos de validação (protocolo de validação, acompanhamento de processo e relatório de validação).

**PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

3 DOCUMENTOS RELACIONADOS AO PRODUTO

Os documentos internos envolvidos no processo de fabricação, na realização das análises e nas especificações do Produto A comprimido são:

Tabela A1 - Lista de documentos internos.

DOCUMENTO	IDENTIFICAÇÃO	VERSÃO
Ficha de Produção	223344 – Produto A comprimido	03
Método de análise Físico-Químico	197342	01
Método de análise Microbiológico	197343	00
Procedimento Operacional Padrão de Retirada de Amostras para Validação de Processo.	POP-100	05
Procedimento Operacional Padrão de Controle em Processo	POP-143	02

O documento externo envolvido na análise e especificação do Produto A comprimido é:

Tabela A2 - Lista de documento externo.

DOCUMENTO	IDENTIFICAÇÃO	VERSÃO
Farmacopéia Americana	USP 32 - NF 27 PHARMACOPOEIA	32

**PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

4 MATÉRIAS-PRIMAS E MÉTODOS

De acordo com a Ficha de Produção do Produto A comprimido, as matérias-primas utilizadas nesse processo são:

Tabela A3 - Lista de matérias-primas e métodos.

MATÉRIA-PRIMA	MÉTODO DE ANÁLISE
Princípio ativo	Número: 34621
Matéria prima 1	Número: 76356
Matéria prima 2	Número: 90836
Matéria prima 3	Número: 87297
Matéria prima 4	Número: 65208
Matéria prima 5	Número: 98276

**PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

5 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NO PROCESSO

Os equipamentos utilizados nesse processo foram calibrados, qualificados e suas respectivas limpezas validadas. Os registros encontram-se em seus respectivos protocolos e relatórios, conforme indexação descrita na tabela a seguir:

Tabela A4 - Lista de equipamentos e documentos relacionados.

EQUIPAMENTOS	DOCUMENTOS DE:		
	CALIBRAÇÃO	QUALIFICAÇÃO	VALIDAÇÃO DE LIMPEZA
Peneira Vibratória	873646575880	498356	572438
Misturador em V	842674520686	452718	593243
Compressor	865483646593	462967	552275



PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO
PRODUTO A comprimido SOLIDOS 0001-V01

6 FLUXOGRAMA DO PROCESSO

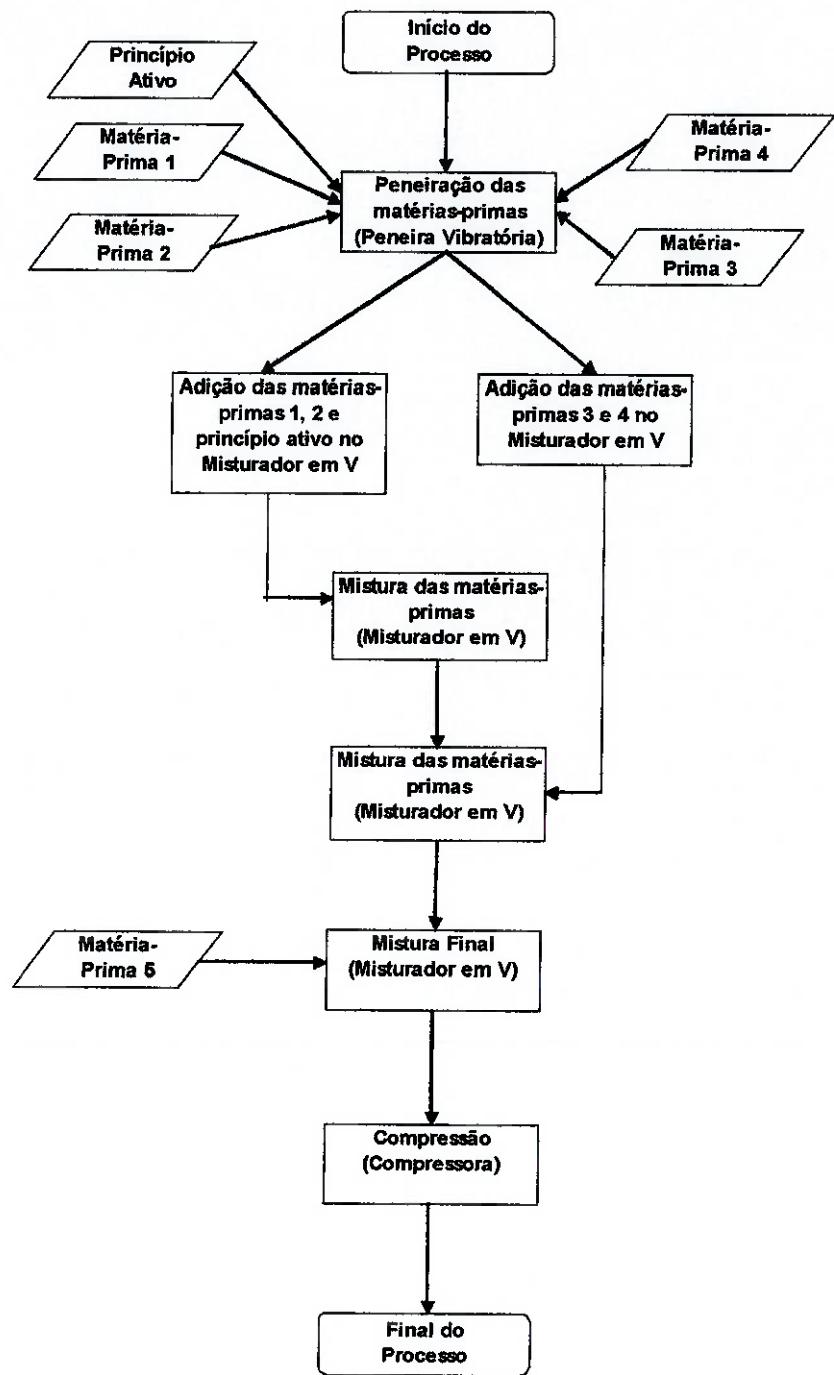


Figura A1 - Fluxograma do processo.

**PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

7 ANÁLISE DE RISCO

A análise de risco do produto é realizada na observação das características de cada etapa, conforme descritas no quadro a seguir:

Tabela A5 - Tabela de análise de risco 1.

ETAPAS DO PROCESSO	AVALIAÇÃO	RAZÃO
Peneiração das matérias-primas 1, 2, 3, 4 e princípio ativo	Não crítica	Essa etapa é considerada não crítica, pois é apenas para desaglomeração das matérias-primas.
Mistura das matérias-primas 1, 2 e princípio ativo	Crítica	Essa etapa é considerada crítica, pois a má distribuição do princípio ativo entre as matérias-primas pode ocasionar um produto com problemas de uniformidade de conteúdo.
Mistura das matérias-primas 3 e 4	Crítica	Essa etapa é considerada crítica, pois se a mistura anterior não for dispersa adequadamente nas matérias-primas adicionadas poderá ocasionar um produto com problemas de uniformidade de conteúdo.

**PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela A6 - Tabela de análise de risco 2.

ETAPAS DO PROCESSO	AVALIAÇÃO	RAZÃO
Adição da matéria-prima e mistura Final	Crítica	Essa etapa é considerada crítica devido à adição da matéria-prima 5. Ela deve ser bem dispersa no restante da mistura, pois caso contrário, poderá ocorrer dificuldades no processo de compressão.
Compressão	Crítica	Essa etapa é considerada crítica, pois se a máquina não estiver com seus parâmetros ajustados adequadamente dificilmente será obtido comprimidos de acordo com a especificação.

8 CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Os critérios de aceitação do referido produto serão descritos no documento Acompanhamento de Processo. Esses critérios são baseados nos documentos do produto, conforme citados no item 3 desse protocolo.

**ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Elaboração:Responsável: RegoData: 30/06/10**Aprovação:**Validação: V Data: 30/06/10Produção: PW Data: 30/06/10Controle de Qualidade: CG Data: 30/06/10Garantia da Qualidade: gj Data: 30/06/10

**ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

1 OBJETIVO

Registrar o acompanhamento de 3 lotes consecutivos, com tamanho de lote de 300 kg do “Produto A” comprimido.

Esse documento deve ser preenchido durante os acompanhamentos de validação.

2 REGISTRO DOS LOTES

1º lote: 100 data: 19/07/10

2º lote: 101 data: 20/07/10

3º lote: 102 data: 21/07/10

3 PARÂMETROS DO PROCESSO

Os parâmetros descritos nesse “Acompanhamento de Processo” foram baseados no documento interno Ficha de Produção 223344 – Produto A comprimido.

Durante o acompanhamento do processo, os parâmetros devem ser registrados na tabela a seguir:



ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela B7 - Tabela de parâmetros.

ETAPA	PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	1º LOTE	2º LOTE	3º LOTE
Peneiração das matérias-primas 1, 2, 3, 4 e princípio ativo	Malha da peneira	1,0 mm	1,0	1,0	1,0
Mistura das matérias-primas 1, 2 e princípio ativo	Tempo de mistura	10 min (9 – 11)	10	10	10
	Velocidade do equipamento	20 rpm (19 – 21)	20	20	20
Mistura das matérias-primas 3 e 4	Tempo de mistura	10 min (9 – 11)	10	10	10
	Velocidade do equipamento	15 rpm (14 – 16)	15	15	15
Mistura Final	Tempo de mistura	5 min (4 – 6)	5	5	5
	Velocidade do equipamento	15 rpm (14 – 16)	15	15	15
Compressão	Velocidade do equipamento	3.000 cp/min (2500–3500)	3.000	3.000	3.000

**ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

4 AMOSTRAGEM

As quantidades de amostras e especificações de testes físico-químicos e microbiológicos descritos nesse “Acompanhamento de Processo”, foram baseados em documentos internos da empresa como Procedimentos Operacionais Padrão e Métodos de Análise, conforme citado no protocolo de validação. Para a definição das especificações, além dos documentos internos, também foi utilizado o documento externo “USP 32 - NF 27 pharmacopoeia 2010”.

A amostragem do processo deve ser realizada da seguinte forma:

Tabela B8 - Tabela de amostragem 1.

ETAPA	TESTE	ESPECIFICAÇÃO	QUANTIDADE A SER AMOSTRADA
Após a mistura final	Uniformidade de mistura	90,0 – 110,0 %	5 amostras, com 10 gramas cada, distribuídas no misturador em V, conforme descrito no desenho no final da tabela.
	Pesquisa microbiológica	≤ 1000 ufc/g	1 amostra com no mínimo 100 gramas.



ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

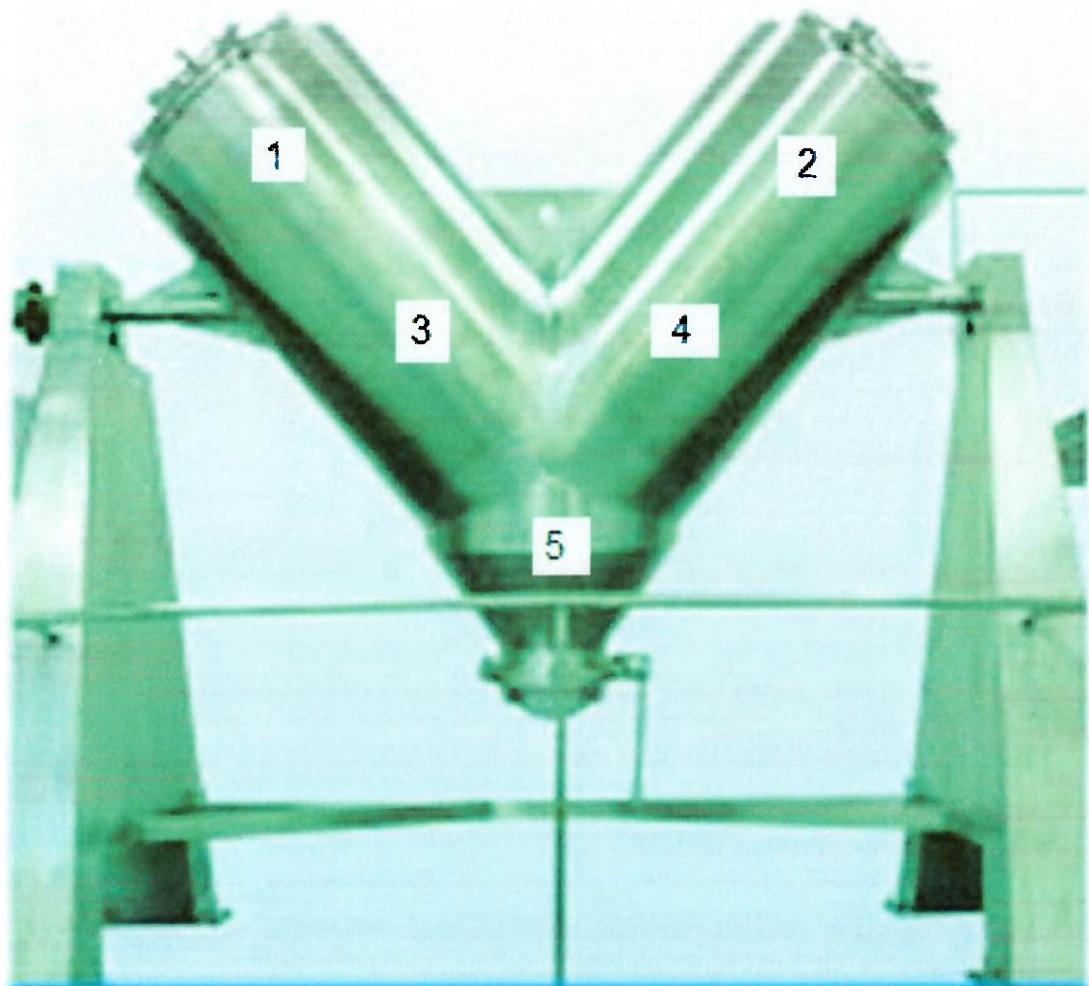


Figura B2 - Misturador em V – esquema ilustrativo de amostragem.

**ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela B9 - Tabela de amostragem 2.

ETAPA	TESTE	ESPECIFICAÇÃO	QUANTIDADE A SER AMOSTRADA
Durante a compressão	Diâmetro	8,60 mm (8,50 – 8,70)	5 amostras com 20 comprimidos cada distribuídas ao longo da compressão
	Espessura	3,90 mm (3,70 – 4,10)	
	Peso médio	220,0 mg (200,0 – 240,0)	
	Peso individual	19/20 (195,0 – 245,0 mg) 20/20 (190,0 – 250,0 mg)	
	Dureza	90 N (50 – 130)	
	Desintegração	Máx 5 minutos	5 amostras com 6 comprimidos cada distribuídas ao longo da compressão
	Friabilidade	Máx. 3,0 %	5 amostras com 10 comprimidos cada distribuídas ao longo da compressão
	Teor de princípio ativo	90,0 – 110,0 %	5 amostras com 10 comprimidos ao longo da compressão

**ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela B10 - Tabela de amostragem 3.

ETAPA	TESTE	ESPECIFICAÇÃO	QUANTIDADE A SER AMOSTRADA
Durante a compressão (continuação)	Uniformidade de conteúdo	AV máx. 15,0	30 amostras com 2 comprimidos ao longo da compressão
	Produtos de Degradação	Máx. 0,5 %	5 amostras com 20 comprimidos ao longo da compressão
	Dissolução	Mín. 75% (valor de Q)	24 amostras com 2 comprimidos ao longo da compressão
	Pesquisa microbiológica	≤ 1000 ufc/g	1 amostra com 100 comprimidos

Legenda: AV significa “acceptance value” e seu cálculo é realizado conforme estabelecido na USP 32 - NF 27.

Valor de Q significa “quantidade de princípio ativo dissolvido estabelecido na monografia individual do mesmo”. O cálculo para o teste de dissolução é realizado conforme estabelecido na USP 32 - NF 27.



ACOMPANHAMENTO DE PROCESSO

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

5 OBSERVAÇÕES

Espaço destinado ao registro de observações ocorridas durante o processo.

Não aplicável

APÊNDICE C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO

43



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Elaboração:

Responsável: ZOO Data: 30/07/10

Aprovação:

Validação: W Data: 30/07/10

Produção: Pm Data: 30/07/10

Controle de Qualidade: CD Data: 30/07/10

Garantia da Qualidade: gqr Data: 30/07/10

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

1 OBJETIVOS

Este relatório tem por função apresentar os resultados obtidos na validação concorrente do Produto A comprimido, na planta produtiva de São Paulo, Brasil.

2 DADOS DA VALIDAÇÃO

Para a validação do processo do Produto A comprimido foram acompanhados 3 lotes consecutivos, com tamanho de lote de 300 kg cada. Os lotes acompanhados foram:

Lote: 100	ordem: 13425	data do acompanhamento: 19/07/2010
101	13426	20/07/2010
102	13427	21/07/2010

Os lotes citados foram acompanhados com a ficha de produção 223344 – Produto A comprimido versão: 03.

Os testes físico-químicos foram realizados de acordo com o método analítico 197342-01 e os testes microbiológicos foram realizados de acordo com o método analítico 197343-00.

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

3 AVALIAÇÃO DOS DADOS QUÍMICOS**3.1 Uniformidade de mistura***Especificação: 90,0 – 110,0 %.*

Os resultados individuais e médias apresentados estão próximos a 100,0 %, o que demonstra que o processo é homogêneo. O desvio padrão relativo (RSD) encontra-se entre 0,41 à 0,65 %.

Tabela C11 - Tabela resultados de uniformidade de mistura.

Amostra \ Lote	100	101	102
1	99,6	99,4	101,1
2	100,2	99,9	100,6
3	101,0	100,3	100,8
4	99,3	100,0	100,0
5	100,0	100,6	100,4
Mínimo	99,3	99,4	100,0
Máximo	101,0	100,6	101,1
Média	100,0	100,0	100,6
RSD	0,65	0,45	0,41



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO
PRODUTO A comprimido SOLIDOS 0001-V01

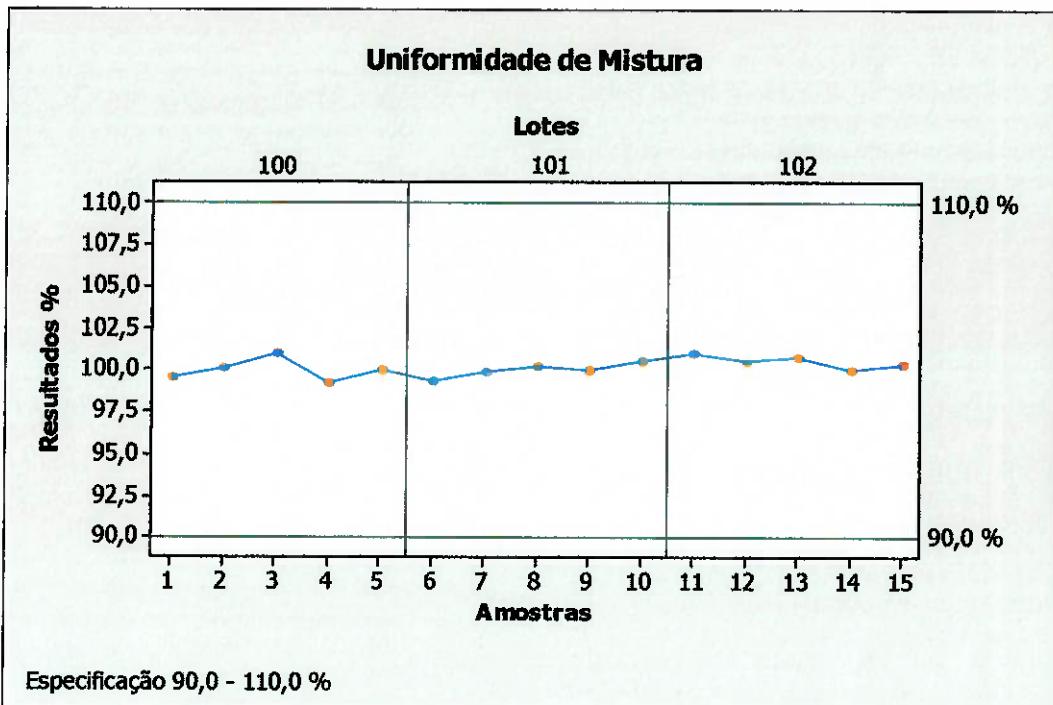


Figura C3 - Resultados de uniformidade de mistura.

3.2 Teor de princípio ativo

Especificação: 90,0 – 110,0 %.

Os resultados individuais e médias apresentados estão próximos a 100,0 %, o que demonstra que o processo é homogêneo. O desvio padrão relativo (RSD) encontra-se entre 0,39 à 0,73 %.

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela C12 - Tabela resultados de teor

Amostras \ Lotes	100	101	102
1	99,9	100,8	99,1
2	100,4	100,9	100,3
3	101,0	100,3	99,7
4	100,6	100,0	99,6
5	100,5	100,5	101,0
Mínimo	99,9	100,0	99,1
Máximo	101,0	100,9	101,0
Média	100,5	100,5	99,9
RSD	0,39	0,37	0,73

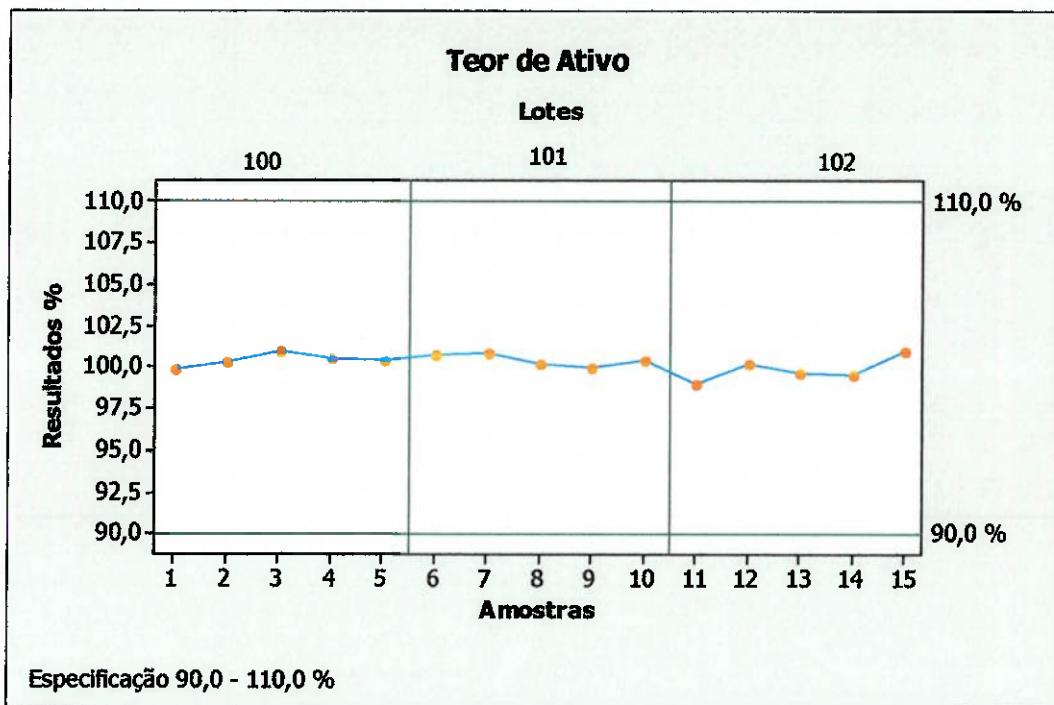


Figura C4 - Resultados de teor de ativo.

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

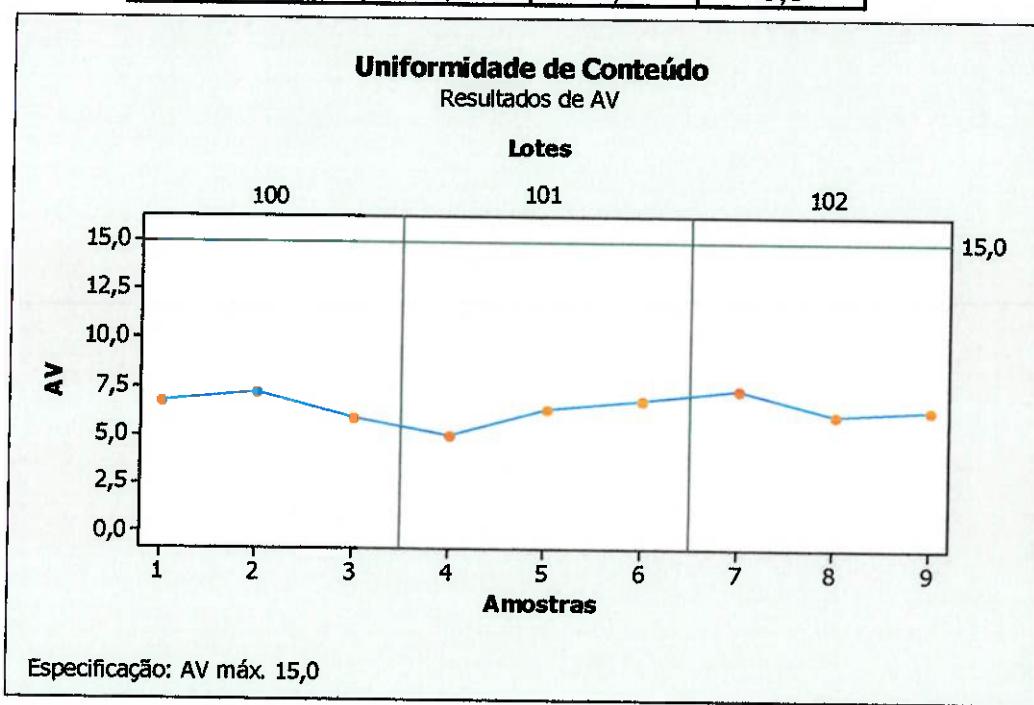
3.3 Uniformidade de conteúdo*Especificação: AV máx: 15,0*

O resultado de uniformidade de conteúdo é avaliado através do valor de AV, que é calculado conforme estabelecido na USP 32 - NF 27.

Todos os resultados de AV estão de acordo com a especificação e encontram-se entre 5,0 à 7,5.

Tabela C13 - Tabela resultados de AV

Lotes Amostras	1 lote	2 lote	3 lote
1 - 10	6,8	5,1	7,5
11 - 20	7,3	6,5	6,2
21 - 30	6,0	6,9	6,5

**Figura C5 - Resultados de uniformidade de conteúdo.**

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

3.4 DissoluçãoEspecificação: Mín. 75 % (valor de Q)¹.

Os resultados de dissolução calculados conforme estabelecido na USP 32 - NF 27.

Os resultados individuais e médias encontram-se de acordo com a especificação. O desvio padrão relativo (RSD) encontra-se entre 1,31 à 1,32 %.

Tabela C14 - Tabela resultados de dissolução

Amostras	LOTES		
	100	101	102
1	85	87	88
2	88	86	85
3	87	88	86
4	86	85	87
5	85	87	88
6	87	88	86
7	86	85	87
8	87	88	86
9	85	87	88
10	88	86	85
11	86	85	87
12	85	87	88
13	87	88	86
14	86	85	87
15	88	86	85
16	85	87	88
17	87	88	86
18	88	86	85
19	88	86	85
20	85	87	88
21	86	85	87
22	87	88	86
23	88	86	85
24	86	85	87
Média	87	87	87
Mínimo	85	85	85
Máximo	88	88	88
RSD	1,32	1,31	1,31

¹ Valor de Q significa “quantidade de princípio ativo dissolvido estabelecido na monografia individual do mesmo”. O cálculo para o teste de dissolução é realizado conforme estabelecido na USP 32 - NF 27



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO
PRODUTO A comprimido SOLIDOS 0001-V01

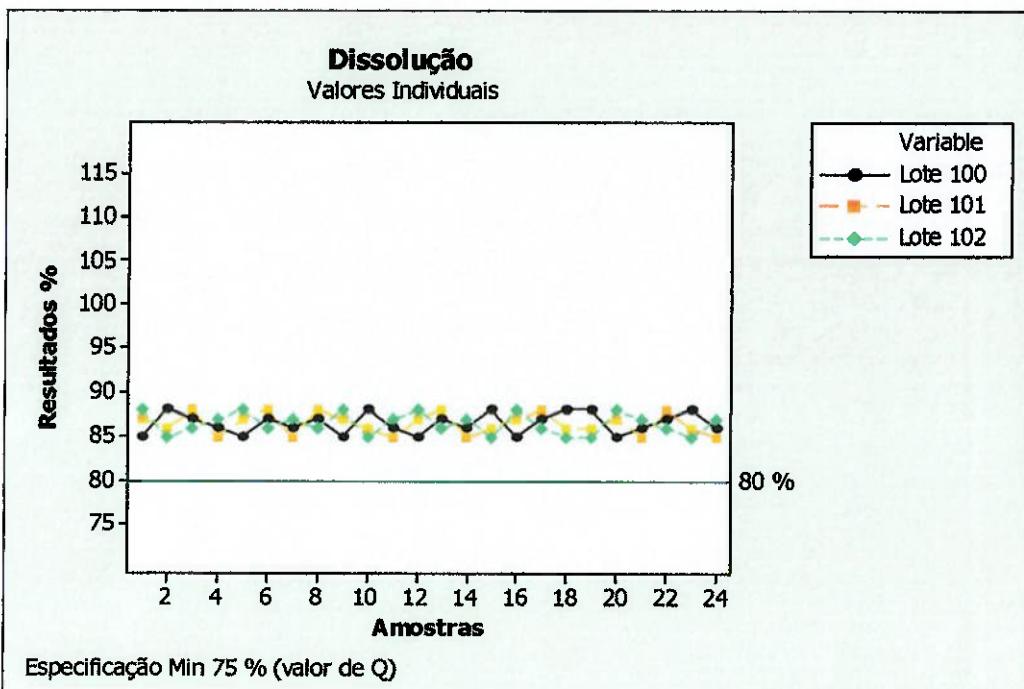


Figura C6 - Resultados de dissolução

3.5 Produtos de degradação

Especificação: Máx. 0,5 %

Todos os resultados estão de acordo com a especificação. Os valores de 0,1 % representam que o princípio ativo não sofreu degradação.



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela C15 - Tabela resultados de produtos de degradação

Amostra \ Lote	100	101	102
1	0,1	0,1	0,1
2	0,1	0,1	0,1
3	0,1	0,1	0,1
4	0,1	0,1	0,1
5	0,1	0,1	0,1
Mínimo	0,1	0,1	0,1
Máximo	0,1	0,1	0,1
Média	0,1	0,1	0,1
RSD	0,00	0,00	0,00

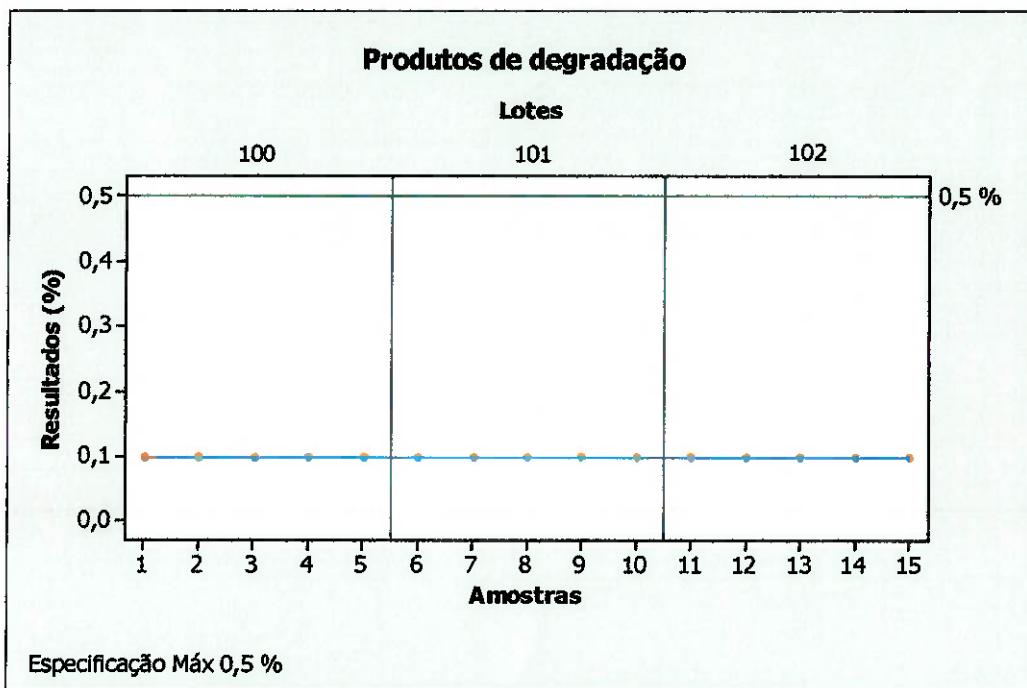


Figura C7 - Resultados de produtos de degradação.

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

4 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS FÍSICOS**4.1 Diâmetro***Especificação: 8,60 (8,50 – 8,70) mm*

O teste de diâmetro é avaliado através do resultado da média da análise de 20 comprimidos por amostra. Todas as médias estão de acordo com a especificação e próximas a 8,60 mm, o que demonstra que o processo é homogêneo. O desvio padrão relativo (RSD) encontra-se entre 0,05 à 0,10 %.

Tabela C16 - Tabela resultados de diâmetro.

Amostra \ Lote	100 (médias)	101 (médias)	102 (médias)
1	8,60	8,61	8,61
2	8,60	8,59	8,61
3	8,60	8,59	8,61
4	8,60	8,59	8,61
5	8,60	8,59	8,62
Mínimo	8,60	8,59	8,61
Máximo	8,60	8,61	8,62
Média	8,60	8,59	8,61
RSD	0,00	0,10	0,05

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

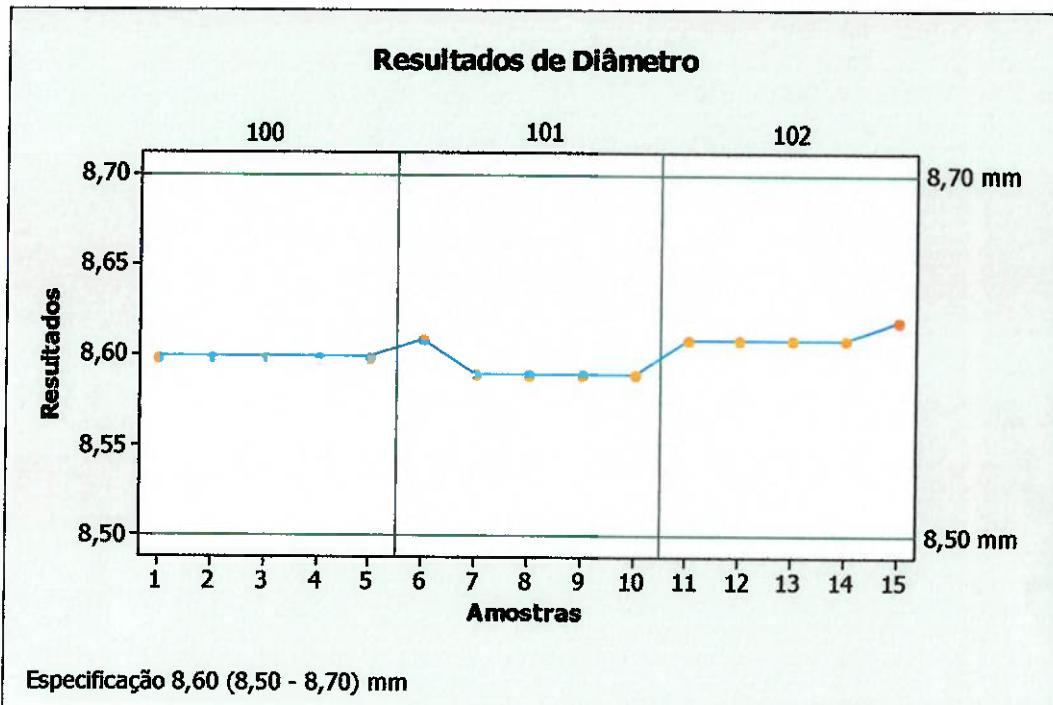


Figura C8 - Resultados de diâmetro.

4.2 Espessura

Especificação: 3,90 (3,70 – 4,10) mm

O teste de espessura é avaliado através do resultado da média da análise de 20 comprimidos por amostra. Todas as médias estão de acordo com a especificação e próximas a 3,90 mm, o que demonstra que o processo é homogêneo. O desvio padrão relativo (RSD) encontra-se entre 0,38 à 0,53 %.



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela C17 - Tabela resultados de espessura

Amostra \ Lote	100 (médias)	101 (médias)	102 (médias)
1	3,87	3,89	3,89
2	3,91	3,91	3,88
3	3,88	3,89	3,90
4	3,92	3,93	3,90
5	3,90	3,90	3,92
Mínimo	3,87	3,89	3,88
Máximo	3,92	3,93	3,92
Média	3,90	3,90	3,90
RSD	0,53	0,43	0,38

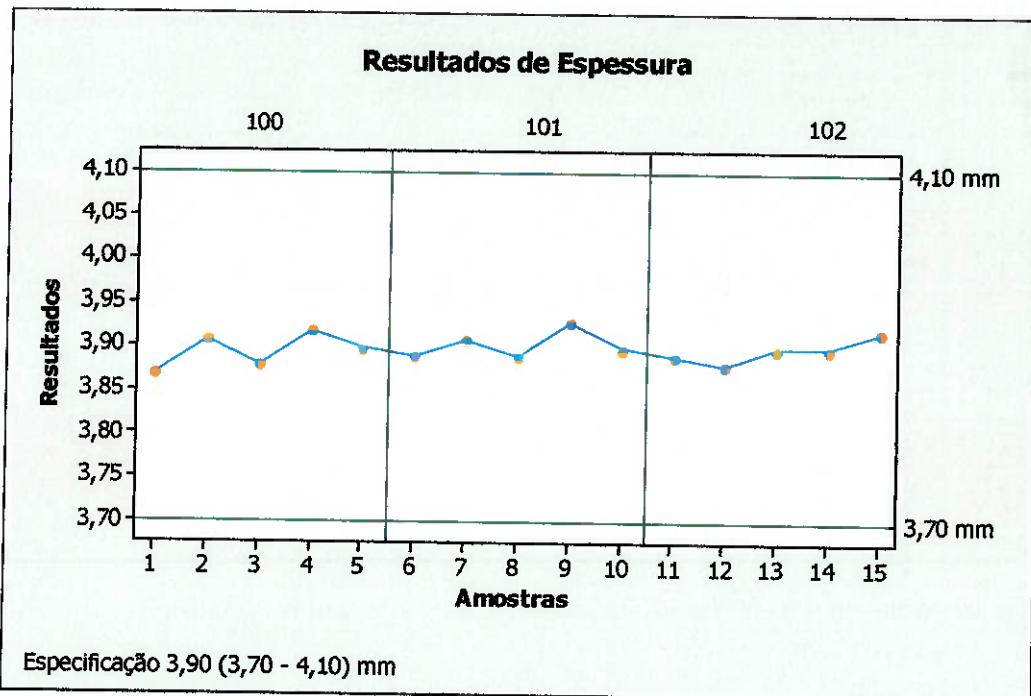


Figura C9 - Resultados de espessura.

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

4.3 Peso médio*Especificação: 220,0 (200,0 – 240,0) mg*

O teste de peso médio é avaliado através do resultado da média da análise de 20 comprimidos por amostra. Todas as médias estão de acordo com a especificação e próximas a 220,0 mg, o que demonstra que o processo é homogêneo. O desvio padrão relativo (RSD) encontra-se entre 0,49 à 1,25 %.

Tabela C18 - Tabela resultados de peso médio

Amostra \ Lote	100 (médias)	101 (médias)	102 (médias)
1	221,6	219,2	219,6
2	220,0	219,5	217,6
3	218,0	220,5	214,8
4	215,0	218,9	217,9
5	217,0	221,5	222,2
Mínimo	215,0	218,9	214,8
Máximo	221,6	221,5	222,2
Média	218,3	219,9	218,4
RSD	1,18	0,49	1,25



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO
PRODUTO A comprimido SOLIDOS 0001-V01

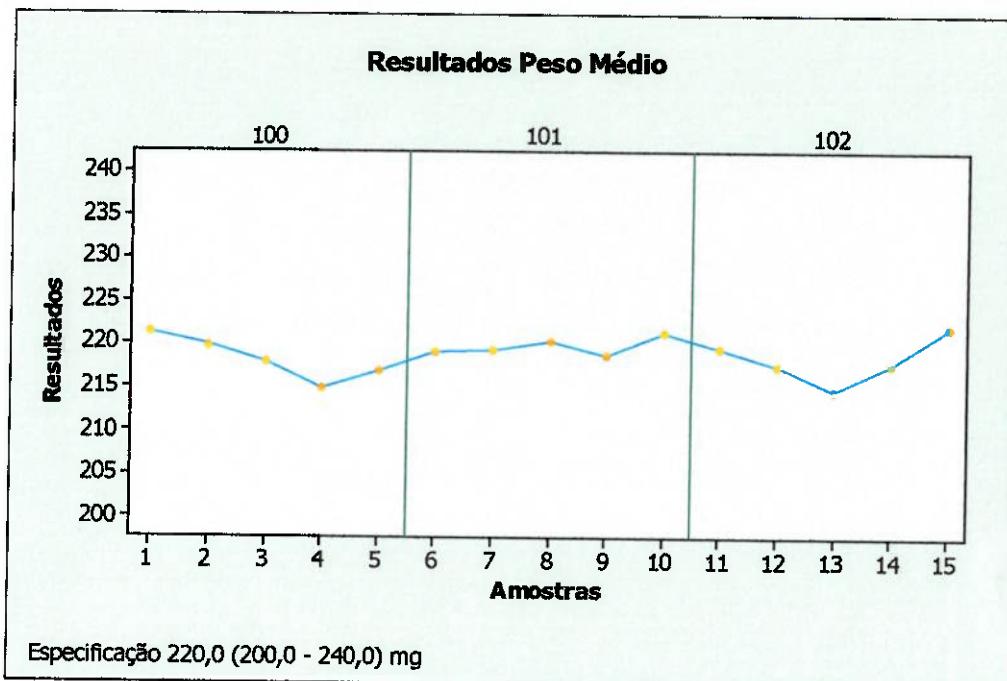


Figura C10 - Resultados de peso médio.

4.4 Peso individual

Especificações: 19/20 (195,0 – 245,0 mg)
20/20 (190,0 – 250,0 mg)

O teste de peso individual é avaliação através dos resultados individuais de 20 comprimidos de cada amostra, devendo estes atender a especificação de 19/20 e 20/20. Todos os resultados individuais encontram-se de acordo com as duas especificações, pois o menor valor obtido foi de 207,2 (lote 102) e o maior valor obtido foi de 230,7 (lote 102). O desvio padrão relativo (RSD) das 3 cargas foi de 4,30 %.



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO
PRODUTO A comprimido **SOLIDOS 0001-V01**

Tabela C19 - Tabela resultados de peso individual

Lotes	100	101	102
Mínimo	208,8	210,9	207,2
Máximo	228,6	229,7	230,7

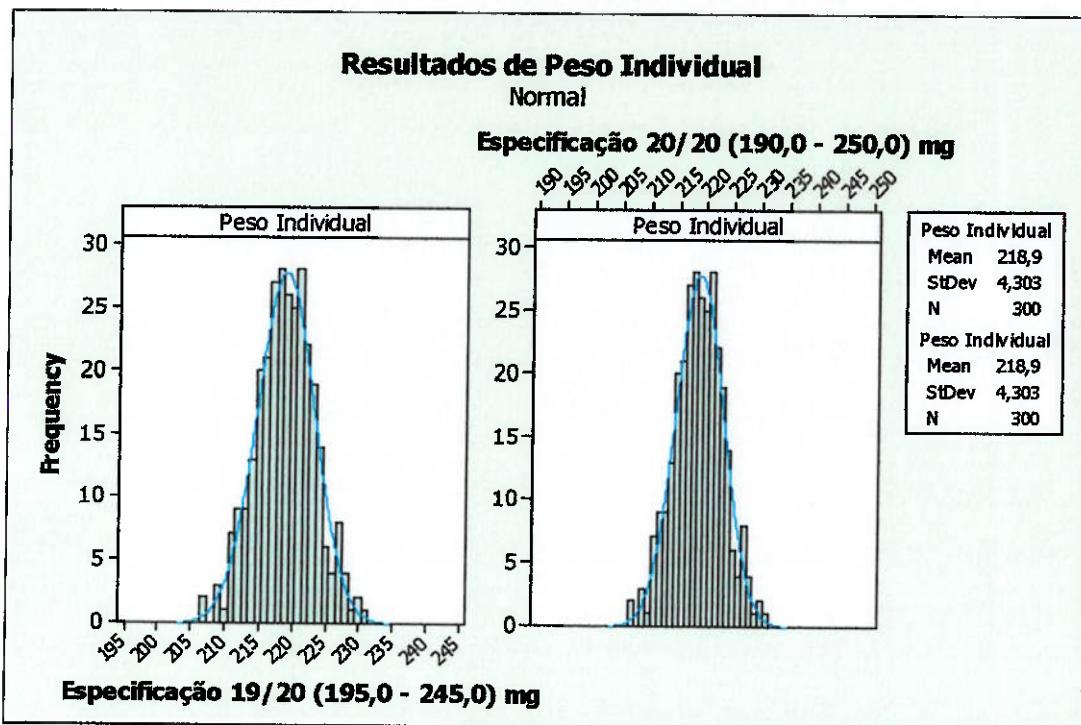


Figura C11 - Resultados de peso individual.

4.5 Dureza

Especificação: 90 (50 – 130) N

O teste de dureza é avaliado através do resultado da média da análise de 20 comprimidos por amostra. Todas as médias estão de acordo com a especificação e próximas a 90 N, o que demonstra que o processo é homogêneo. O desvio padrão relativo (RSD) encontra-se entre 2,20 à 4,60 %.

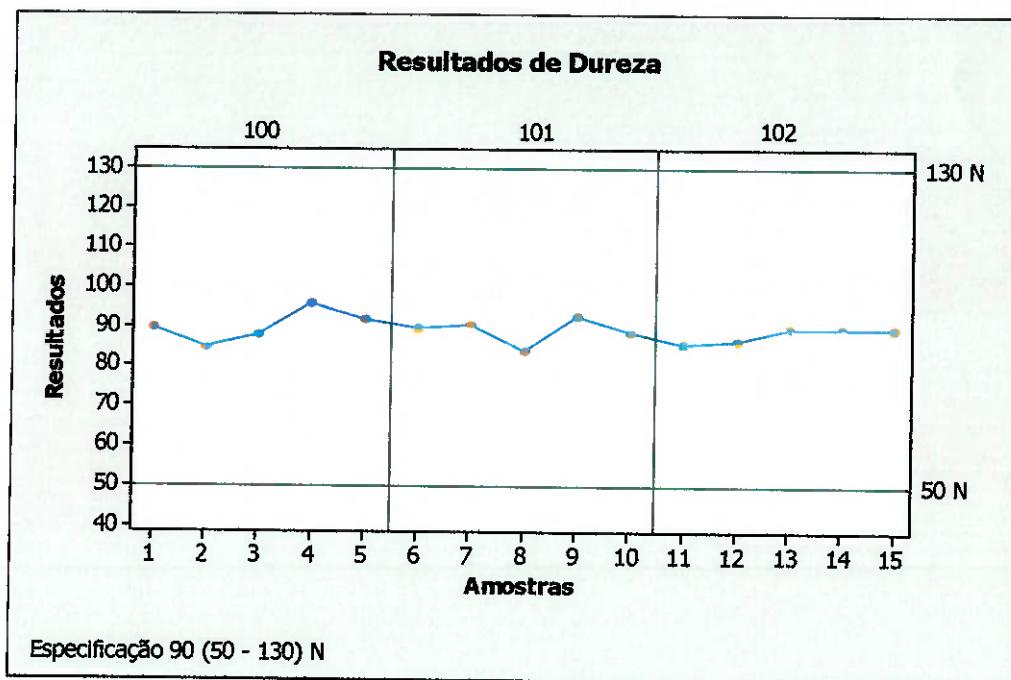
**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Tabela C20 - Tabela resultados de dureza

Lote Amostra \	100 (médias)	101 (médias)	102 (médias)
1	90	90	86
2	85	91	87
3	88	84	90
4	96	93	90
5	92	89	90
Mínimo	85	84	86
Máximo	96	93	90
Média	90	89	89
RSD	4,60	3,76	2,20

**Figura C12 - Resultados de dureza.**



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO
PRODUTO A comprimido **SOLIDOS 0001-V01**

4.6 Desintegração

Especificação: Máx. 5 minutos

Todas as amostras apresentaram resultados de acordo com a especificação.

Tabela C21 - Tabela resultados de desintegração

Amostra \ Lote	100	101	102
1	2	1	3
2	2	2	1
3	1	3	2
4	1	1	2
5	2	2	1
Mínimo	1	1	1
Máximo	2	3	3

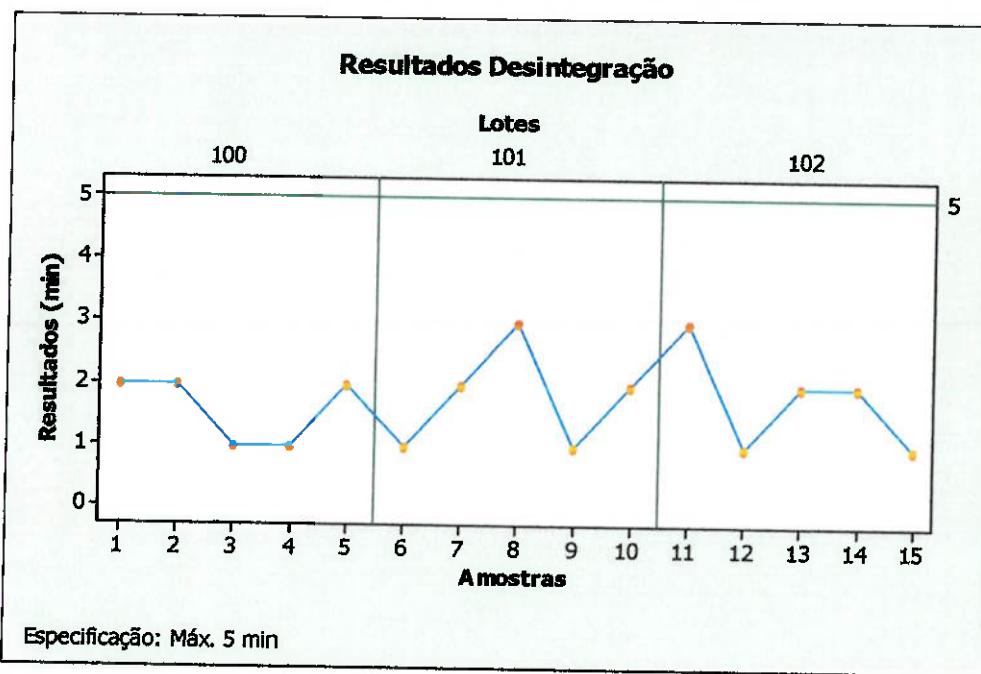


Figura C13 - Resultados de desintegração.



RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

4.7 Friabilidade

Especificação: Máx. 3,0 %

Todas as amostras apresentaram resultados de acordo com a especificação.

Tabela C22 - Tabela resultados de friabilidade

Amostra \ Lote	100	101	102
1	1,2	0,8	1,0
2	1,0	1,0	0,9
3	1,5	0,9	1,4
4	1,7	1,1	1,2
5	0,9	1,3	1,0
Mínimo	0,9	0,8	0,9
Máximo	1,7	1,3	1,4

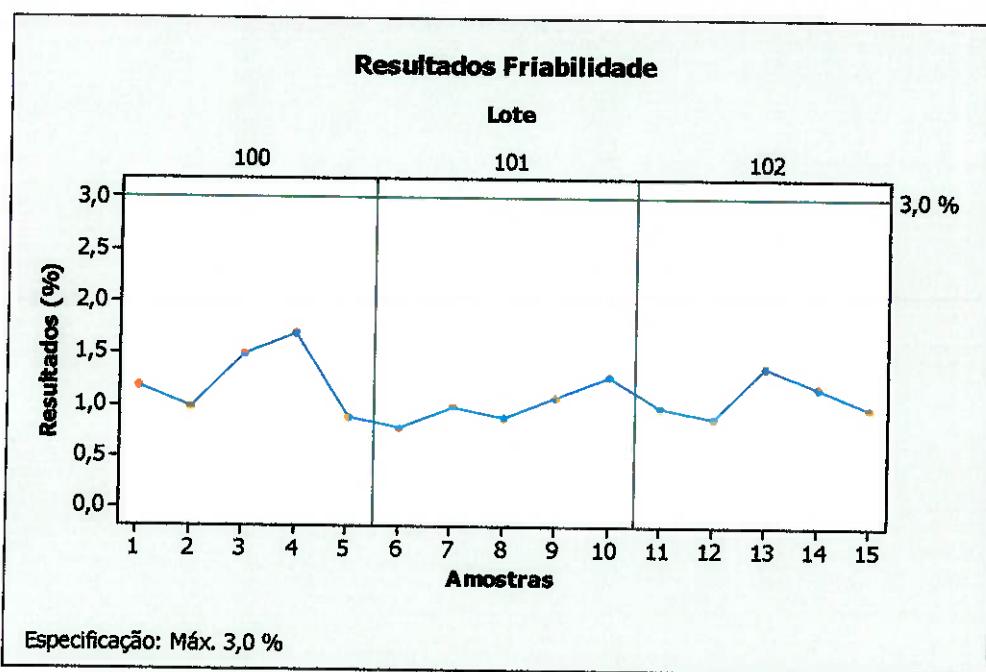


Figura C14 - Resultados de friabilidade.

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

5 PESQUISA MICROBIOLÓGICA*Especificação: ≤ 1000 ufc/g*

Todas as amostras para pesquisa microbiológica apresentaram resultados de acordo com a especificação.

Tabela C23 - Tabela resultados microbiológicos

Amostra \ Lote	100	101	102
Após a mistura final	0	0	0
Durante a compressão	0	0	0

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

6 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS ACOMPANHADOS DURANTE A VALIDAÇÃO DE PROCESSO

Tabela C24 - Tabela avaliação dos parâmetros

ETAPA	PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	1º LOTE	2º LOTE	3º LOTE
Peneiração das matérias-primas 1, 2, 3, 4 e princípio ativo	Malha da peneira	1,0 mm	1,0 mm	1,0 mm	1,0 mm
Mistura das matérias-primas 1, 2 e princípio ativo	Tempo de mistura	10 min (9 – 11)	10 min	10 min	10 min
	Velocidade do equipamento	20 rpm (19 – 21)	20 rpm	20 rpm	20 rpm
Mistura das matérias-primas 3 e 4	Tempo de mistura	10 min (9 – 11)	10 min	10 min	10 min
	Velocidade do equipamento	15 rpm (14 – 16)	15 rpm	15 rpm	15 rpm
Mistura Final	Tempo de mistura	5 min (4 – 6)	5 min	5 min	5 min
	Velocidade do equipamento	15 rpm (14 – 16)	15 rpm	15 rpm	15 rpm
Compressão	Velocidade do equipamento	3.000 cp/min (2500–3500)	3.000 cp/ min	3.000 cp/ min	3.000 cp/ min

**RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

PRODUTO A comprimido

SOLIDOS 0001-V01

Após avaliação do registro dos parâmetros, observa-se que o processo foi realizado de acordo com os parâmetros definidos no processo através da ficha de fabricação.

7 DESVIOS

Não foram observados desvios durante o processo de fabricação dos 3 lotes.

8 CONCLUSÃO

Após a avaliação de todos os resultados, conclui-se que o “Produto A comprimido” encontra-se em status validado.