

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA - EEL/USP

GABRIELA FARIA DE ALMEIDA

Validação do processo de produção de dispositivos hormonais na indústria farmacêutica
veterinária

Lorena

2021

GABRIELA FARIA DE ALMEIDA

Validação do processo de produção de dispositivos hormonais na indústria farmacêutica
veterinária

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Escola de Engenharia de Lorena - Universidade
de São Paulo como requisito parcial para
conclusão da Graduação do curso de Engenharia
Bioquímica.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rita de Cássia Lacerda
Brambilla Rodrigues

Lorena

2021

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE

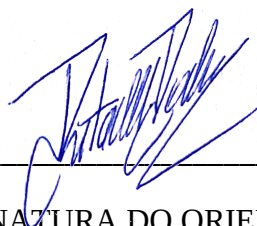
Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Automatizado
da Escola de Engenharia de Lorena,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Almeida, Gabriela Faria de
Validação do processo de produção de dispositivos
hormonais na indústria farmacêutica veterinária /
Gabriela Faria de Almeida; orientadora Rita de
Cássia Lacerda Brambilla Rodrigues. - Lorena, 2021.
54 p.

Monografia apresentada como requisito parcial
para a conclusão de Graduação do Curso de Engenharia
Bioquímica - Escola de Engenharia de Lorena da
Universidade de São Paulo. 2021

1. Dispositivo hormonal. 2. Indústria
farmacêutica. 3. Validação de processo. I. Título. II.
Rodrigues, Rita de Cássia Lacerda Brambilla, orient.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DO ALUNO GABRIELA FARIA DE ALMEIDA , ORIENTADO PELA PROFª DRA RITA DE CÁSSIA LACERDA BRAMBILLA RODRIGUES.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Rita de Cássia Lacerda Brambilla Rodrigues', written over a horizontal line.

ASSINATURA DO ORIENTADOR

Dedico esse trabalho aos meus pais, avós,
familiares e amigos que estiveram ao meu
lado nesta jornada, sempre me apoiando a
atingir meus objetivos e a nunca desistir.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por sempre apoiar as minhas escolhas e acreditar no meu potencial. Ao meu pai, irmã e avós que me proporcionaram um lar estruturado para que pudesse concluir meus estudos.

À professora Dra Rita de Cássia Lacerda Brambilla Rodrigues, pela orientação com excelência ao longo deste trabalho.

Às minhas amigas de república e agregados, que, durante todos estes anos estiveram ao meu lado, comemorando os momentos felizes e dando suporte nos momentos difíceis.

À empresa na qual trabalho, que possibilitou a realização deste estudo.

À Universidade de São Paulo e professores, que possibilitaram que eu me tornasse a profissional que sou hoje, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

ALMEIDA, G.F. **Validação do processo de produção de dispositivos hormonais na indústria farmacêutica veterinária.** 2021. 54 p. Trabalho de conclusão de curso de Engenharia Bioquímica, Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2021.

A pecuária leiteira é uma atividade altamente rentável, e para que se mantenha a sua produtividade é necessário o descarte dos animais que não atendem as expectativas dos produtores, em sua maior parte, por conta de falhas reprodutivas. A reposição destes animais gera um alto custo devido a compra de novilhas. Uma alternativa que visa redução deste custo é a indução da lactação, um método que induz a produção de leite em vacas com baixa ou nenhuma fertilidade, tornando possível a manutenção destas na linha de ordenha e privando-as do descarte. Atualmente no mercado existem dispositivos veterinários com uma determinada concentração de hormônios que auxiliam no desenvolvimento mamário das vacas durante o período em que estão prenhas, e que induzem um desenvolvimento alveolar suficiente para a produção de leite. Estes dispositivos hormonais são produzidos em diversas indústrias farmacêuticas veterinárias e para que possam ser comercializados, o processo de produção deve passar por uma série de testes. O estudo que possibilita a comercialização destes medicamentos é chamado de Validação de Processo, uma exigência regulatória da indústria farmacêutica, com o objetivo de evidenciar que um processo é eficaz, capaz de produzir conforme parâmetros e aspectos de qualidade pré-estabelecidos. Com o intuito de verificar que o processo de produção de dispositivos hormonais gera um produto em conformidade com os atributos de qualidade, foi realizada a sua validação. Durante o estudo, conduzido em uma indústria farmacêutica veterinária, foram abordadas as etapas de formulação e injeção, etapas críticas onde as matérias-primas são misturadas e posteriormente moldadas ao formato do dispositivo. Foram avaliados aspectos como os pré-requisitos, plano de amostragem, parâmetros críticos e critérios de aceitação. Os resultados obtidos foram satisfatórios para o parâmetro estabelecido de homogeneidade, no qual foi possível observar que a massa Y formada após o processo de formulação se encontrava homogênea. Os dispositivos hormonais amostrados para avaliação dos parâmetros peso e teor de ativo também foram satisfatórios, com uma média de 5,52 g para peso e 98% para o teor de ativo, tornando possível o conhecimento do processo, avaliação das suas etapas críticas e garantia de que o procedimento é robusto e capaz de ser reproduzido. Além disto, foi possível propor uma melhoria de redução do tempo de formulação em 18%, gerando economia de tempo e redução de custo.

Palavras Chave: Dispositivo Hormonal; Indústria Farmacêutica; Validação de Processo.

ABSTRACT

ALMEIDA, G.F. **Validation of the production process of hormonal devices in the veterinary pharmaceutical industry.** 2021. 54 p. Undergraduate thesis (TCC) – Lorena Engineering School, University of São Paulo, a. Lorena, 2021.

Dairy farming is a highly profitable activity, and in order to maintain its productivity, it is necessary to dispose of animals that do not meet the expectations of producers, for the most part, due to reproductive failures. Replacing these animals generates a high cost due to the purchase of new ones. An alternative that aims to reduce this cost is the induction of lactation, a method that induces milk production in cows with low or no fertility, making it possible to maintain them in the milking line and depriving them of disposal. Currently, on the market, there are veterinary devices with a specific concentration of hormones that assist the development of cows during the pregnancy period and induce sufficient alveolar development for milk production. These hormonal devices are produced in several veterinary pharmaceutical industries, and in order to be commercialized, the production process must undergo a series of tests. The study that allows the commercialization of these drugs is called Process Validation, a regulatory requirement of the pharmaceutical industry to show that a process is effective, capable of producing according to pre-established parameters and quality aspects. In order to verify that the production process of hormonal devices generates a product following the quality attributes, its validation was performed. During the validation, performed in a veterinary pharmaceutical industry, a case study was conducted with an approach to the formulation and injection stages, critical stages where the raw materials are mixed and later molded to the shape of the device. The results obtained were satisfactory for the homogeneity parameter, in which it was possible to observe that the Y mass formed after the formulation process was homogeneous. The hormonal devices sampled for evaluation of weight and active content parameters were also satisfactory, with an average of 5.52 g for weight and 98% for active content, making it possible to understand the process, evaluate its critical steps and guarantee that the procedure is robust and reproducible. In addition, it was possible to propose an improvement in formulation time reduction by 18%, generating time savings and cost reduction.

Keywords: Hormonal Device; Pharmaceutical Industry; Process Validation.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Matérias-primas utilizadas no processo de produção de dispositivos hormonais.....	27
Quadro 2 – Equipamentos utilizados no processo de produção de dispositivos hormonais.....	27
Quadro 3 – Definição da forma de amostragem dos dispositivos hormonais durante o processo e suas etapas de coleta.	32
Quadro 4 - Parâmetros críticos definidos para aspectos de qualidade e controle de processo, e seus critérios de aceitação.	35
Quadro 5 - Racional definido e utilizado para retirada de amostras de dispositivos hormonais durante o processo de produção.	36
Quadro 6 – Resultado da verificação visual da massa Y, após o final da formulação, para os três lotes de validação.	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas a serem realizadas durante um estudo de qualificação de equipamentos.	19
Figura 2 - Racional utilizado durante a execução de um estudo de validação de limpeza.	20
Figura 3 – Fluxo dos principais estudos que antecedem a validação de um processo.	22
Figura 4 – Fluxograma do racional utilizado durante uma validação de processos prospectiva. ...	23
Figura 5 – Fluxograma do racional utilizado durante uma validação de processos concorrente....	24
Figura 6 - Fluxograma da etapa de mistura inicial da formulação do processo de produção de dispositivos hormonais.	28
Figura 7 – Fluxograma da etapa de mistura final da formulação do processo de produção de dispositivos hormonais.	29
Figura 8 – Fluxograma da etapa de injeção do processo de produção de dispositivos hormonais.	31
Figura 9 - Anexo da norma NBR5426 utilizado como referência para definição do plano de amostragem.	33
Figura 10 – Perfis dos valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante os lotes 1,2 e 3 do estudo de validação.	45
Figura 11 - Histograma do peso dos dispositivos hormonais amostrados durante os lotes 1, 2 e 3 do estudo de validação.	46
Figura 12 – Perfis dos valores de teor do ativo encontrados nos dispositivos hormonais amostrados durante os lotes 1,2 e 3 do estudo de validação.	50
Figura 13 – Fluxograma proposto como melhoria para a etapa de mistura inicial do processo de produção de dispositivos hormonais.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o primeiro lote do estudo de validação.....	40
Tabela 2 – Dados de peso máximo, peso mínimo e peso médio obtidos durante o primeiro lote do estudo de validação.	41
Tabela 3 - Valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o segundo lote do estudo de validação.....	42
Tabela 4 – Dados de peso máximo, peso mínimo e peso médio obtidos durante o segundo lote do estudo de validação.	43
Tabela 5 - Valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o terceiro lote do estudo de validação.....	44
Tabela 6 – Dados de peso máximo, peso mínimo e peso médio obtidos durante o terceiro lote do estudo de validação.	45
Tabela 7 – Teor do ativo encontrado nos dispositivos hormonais amostrados durante o primeiro lote do estudo de validação.	47
Tabela 8 - Teor do ativo encontrado nos dispositivos hormonais amostrados durante o segundo lote do estudo de validação.	48
Tabela 9 - Teor do ativo encontrado nos dispositivos hormonais amostrados durante o terceiro lote do estudo de validação.	49

LISTA DE SIGLAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF – Boas Práticas de Fabricação

EPI – Equipamento de Proteção Individual

FDA – *Food and Drug Administration*

GMP – *Good Manufacturing Practices*

LIE – Limite Inferior de Especificação

LSE – Limite Superior de Especificação

MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

NBR – Norma Brasileira

PMV – Plano Mestre de Validação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS.....	15
	2.1 Objetivo geral.....	15
	2.2 Objetivos específicos	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
	3.1 Pecuária Leiteira.....	16
	3.1.1 Descarte de animais improdutivos	16
	3.1.2 Dispositivos hormonais	16
	3.2 Boas práticas de fabricação (BPF)	17
	3.3 Plano mestre de validação (PMV)	17
	3.3.1 Qualificação de equipamentos	18
	3.3.2 Validação de limpeza	19
	3.3.3 Validação de métodos analíticos.....	20
	3.3.4 Validação de processo.....	21
	3.3.4.1 Validação prospectiva	23
	3.3.4.2 Validação concorrente.....	23
	3.3.4.3 Definição e controle das variáveis do processo	24
	3.3.4.4 Plano de amostragem	25
	3.3.4.5 Revalidação.....	25
4	METODOLOGIA	26
	3.1 Definição da estratégia de validação a ser adotada para o processo de produção de dispositivos hormonais.....	26
	3.2 Avaliação do procedimento operacional da produção de dispositivos hormonais e definição do plano de amostragem	26
	3.2.1 Recebimento e pesagem das matérias-primas	27
	3.2.2 Mistura inicial	28
	3.2.3 Mistura final.....	29
	3.2.4 Injeção	30
	3.2.5 Definição do plano de amostragem.....	31
	3.3 Avaliação dos pré-requisitos da validação do processo de dispositivos hormonais	33
	3.4 Avaliação dos parâmetros críticos e critérios de aceitação do processo de produção de dispositivos hormonais.....	34
	3.5 Proposta de melhorias para o processo de produção de dispositivos hormonais	35
5	RESULTADO E DISCUSSÃO	36
	5.1 Estratégia de validação.....	36
	5.2 Plano de amostragem	36

5.3	Pré-requisitos de validação	37
5.4	Parâmetros críticos	38
5.4.1	Homogeneidade da massa Y	38
5.4.2	Peso do dispositivo.....	39
5.4.3	Teor de ativo	46
5.5	Proposta de melhoria para o processo	50
6	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

A pecuária leiteira é uma atividade altamente rentável e que exige uma boa administração. Para que a produtividade se mantenha é necessário o descarte dos animais improdutivos, ou seja, as propriedades produtoras de leite fazem a substituição de animais que não atendem à expectativa, por animais novos e promissores. No Brasil, a maior parte deste descarte é devido a falhas reprodutivas (SILVA et al., 2008), fato observado também em outros países. Nos Estados Unidos por exemplo, este fator possui o percentual mais elevado entre os fatores de descarte, seguido pelo descarte por injúrias (SILVA; WINCK; BRAGANÇA, 2019).

A taxa de reposição do rebanho recomendada é de aproximadamente 30 % ao ano, o que gera um alto custo devido a compra de novilhas (SULEIMAN, 2014). Uma alternativa que visa redução deste custo é a indução da lactação, um método que induz a produção de leite em vacas com baixa ou nenhuma fertilidade, tornando possível a manutenção destas na linha de ordenha e privando-as do descarte. Consequentemente, o método diminui a necessidade de novilhas de reposição (MAGLIARO et al., 2004).

Atualmente no mercado existem dispositivos veterinários com uma determinada concentração de hormônios responsáveis por preparar o útero para o início e a manutenção da gestação. São hormônios que auxiliam no desenvolvimento mamário das vacas durante o período em que estão prenhas, e que, quando administrados nestes animais, induzem um desenvolvimento alveolar suficiente para a produção de leite (CUNNINGHAM, 2014).

Os dispositivos hormonais responsáveis por induzir a lactação em vacas são produzidos em diversas indústrias farmacêuticas veterinárias no mundo e também no Brasil. Para que possam ser comercializados, o processo de produção deve passar por uma série de testes com o objetivo de assegurar que o medicamento atende as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF), significando que seu consumo é seguro e que cumpre à finalidade proposta (MORETTO; CALIXTO, 2016).

As normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) começaram a surgir na década de 70 a partir de uma iniciativa do *Food and Drug Administration* (FDA), agência federal do departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, com o intuito de reduzir os problemas de saúde pública da época e também como uma forma de aplicar melhorias contínuas na qualidade de fármacos. A solução para reduzir as perdas nos processos e garantir que o produto atendesse as especificações, foi o início da avaliação não só da

qualidade do produto acabado, mas também de todas as etapas da produção. Surge então o conceito de Validação de Processo (MORETTO; CALIXTO, 2016).

Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Validação de Processos é a forma de evidenciar que determinado procedimento tenha desempenho eficaz para a produção de um medicamento dentro de parâmetros e aspectos de qualidade pré-estabelecidos (BRASIL, 2019a), é realizada por meio do acompanhamento de lotes produtivos e avaliação dos parâmetros críticos do processo.

A Validação de Processo trouxe grandes benefícios às empresas, como, diminuição de desvios e redução de perdas, sendo hoje uma exigência regulatória na produção de medicamentos de saúde humana e, em alguns países, de saúde animal. No Brasil, as indústrias farmacêuticas veterinárias são regidas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e a validação não é uma exigência regulatória (BRASIL, 2003), embora seja comum sua realização.

Este trabalho apresenta a validação do processo de um dispositivo hormonal utilizado para induzir a lactação em vacas, com o intuito de verificar que o processo gera um produto em conformidade com os atributos de qualidade. O estudo foi conduzido em uma indústria farmacêutica veterinária. Espera-se com este trabalho ter contribuído com o estudo de Validação de Processo para a produção de um dispositivo hormonal de uso veterinário, com foco nas etapas de formulação e injeção que são etapas críticas do processo onde as matérias-primas são misturadas e posteriormente moldadas ao formato do dispositivo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Contribuir com o estudo de Validação de Processo para a produção de um dispositivo hormonal de uso veterinário, com foco nas etapas de formulação e injeção.

2.2 Objetivos específicos

- Definir a estratégia de validação a ser adotada para o processo de produção de dispositivos hormonais, com base na literatura e no atual cenário da empresa onde foi conduzido o estudo;
- Avaliar o procedimento operacional da produção de dispositivos hormonais para que, a partir deste, fosse definido o plano de amostragem;
- Avaliar os pré-requisitos da validação do processo de dispositivos hormonais para assegurar que o estudo pudesse ser conduzido em conformidade regulatória;
- Avaliar os parâmetros críticos e seus critérios de aceitação por meio dos dados coletados durante as etapas de formulação e injeção do processo de produção de dispositivos hormonais;
- Propor melhorias para o processo de produção de dispositivos hormonais com base nas observações realizadas durante o estudo.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Pecuária Leiteira

A pecuária leiteira é a criação e manutenção de bovinos com o objetivo de produção de leite em grande escala, e está presente em aproximadamente 40% das propriedades rurais do Brasil. A produção de leite no Brasil apresentou um alto crescimento ao longo dos últimos 50 anos e conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a produção no primeiro trimestre de 2019 girou em torno de 6,18 bilhões de litros. O país é o segundo colocado em número de vacas ordenhadas no mundo, ficando atrás apenas da Índia. (RIBEIRO *et al.*, 2020)

3.1.1 Descarte de animais improdutivos

No âmbito da pecuária leiteira ocorre o descarte dos animais improdutivos, estes são eliminados do rebanho e substituídos por novilhas. A técnica de descarte é comumente realizada, pois, a partir dela, há um aumento da produtividade do rebanho. Alguns fatores são considerados para que se possa decidir entre o descarte ou não de determinado animal, entre eles pode-se citar a idade, estado sanitário, temperamento, injúrias e desempenho reprodutivo (SILVA; WINCK; BRAGANÇA, 2019).

A reprodução é uma das principais ferramentas para o sucesso da atividade leiteira. Conforme um estudo realizado por Ansari-Lari *et al.* (2012), a falha reprodutiva é o fator que mais influencia nestes descartes, representando 32,6% dos animais descartados dentro de um rebanho.

3.1.2 Dispositivos hormonais

Como alternativa ao descarte de vacas devida as falhas reprodutivas, é possível a indução artificial de lactação, com o objetivo de desenvolvimento da glândula mamária e consequente produção de leite (PESTANO *et al.*, 2015).

A indústria farmacêutica veterinária disponibiliza hoje no mercado dispositivos com altas concentrações hormonais, que consistem em aplicadores intravaginais introduzidos no animal de interesse. Este dispositivo libera o hormônio que exerce um papel importante na lactogênese e desenvolvimento dos alvéolos até que este seja suficiente para a produção de leite (MACHADO; GOLÇALVES, 2012).

3.2 Boas práticas de fabricação (BPF)

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são diretrizes que tratam de um conjunto de medidas dentro de um processo, cujo objetivo é assegurar a qualidade do produto acabado e a conformidade com os regulamentos pré-definidos, garantindo a minimização do risco sanitário envolvendo a produção de medicamentos e que o processo seja executado de forma segura. O conceito surgiu a partir de uma iniciativa do *Food and Drug Administration* (FDA), agência federal do departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, devido à ocorrência de contaminações e intoxicações ocasionadas por fármacos (VALÉCIO, 2016).

Conforme a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC nº 17, de 16 de abril de 2010) o cumprimento das normas de BPF é direcionado à diminuição dos riscos inerentes a processos de manufatura. São as exigências (BRASIL, 2010):

- Processos de fabricação claramente definidos;
- Qualificações e Validações necessárias;
- Fornecimento dos recursos necessários;
- Instruções e procedimentos escritos em linguagem clara;
- Funcionários treinados;
- Registros durante a produção;
- Registros referentes à fabricação e distribuição;
- Armazenamento adequado;
- Sistema capaz de recolher qualquer lote;
- Avaliação das reclamações sobre produtos comercializados.

No Brasil, as Boas Práticas de Fabricação são exigidas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) na produção de medicamentos de uso veterinário. Conforme a Instrução Normativa nº13 do MAPA, o fabricante deve produzir medicamentos veterinários com a garantia de que sejam adequados para o uso pretendido e estejam conforme os requisitos de identidade, pureza e segurança. (BRASIL, 2003).

3.3 Plano mestre de validação (PMV)

O Plano Mestre de Validação (PMV) é o documento que unifica os pré-requisitos e descreve a estratégia a ser utilizada na execução de uma validação conforme as normas

regulatórias. Nele devem estar contidos todos os aspectos de uma validação, como campo de aplicação, descrição da planta, descrição dos processos, responsabilidades, entre outros.

Além da Validação de Processo propriamente dita, o documento deve contemplar outras atividades que auxiliam na garantia de que o processo em questão é seguro e eficaz para o consumidor final, são elas:

- Qualificação de Equipamentos;
- Validação de Limpeza;
- Validação de Métodos Analíticos;

O Plano Mestre de Validação (PMV) deve ser apresentado pela indústria na tentativa de se obter a concessão de fabricação de um produto farmacêutico e costuma ser frequentemente consultado em auditorias, pois é um comprometimento da empresa de que os processos, equipamentos e sistemas se encontram em conformidade regulatória. (MORETTO; CALIXTO, 2016).

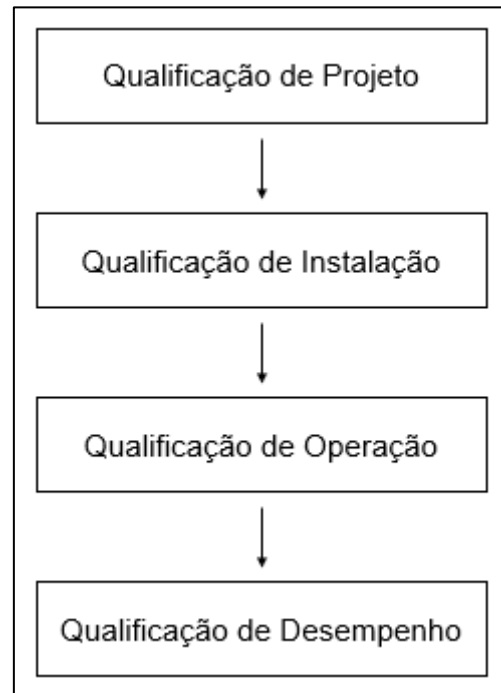
3.3.1 Qualificação de equipamentos

A Qualificação de Equipamento se trata de uma série de testes realizados em equipamentos considerados críticos (com impacto direto ou indireto no produto). Os testes são posteriormente documentados como forma de garantir o correto funcionamento do equipamento em questão. A seguir tem-se o racional utilizado para se qualificar um equipamento conforme as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Figura 1):

- Qualificação de Projeto – Primeira etapa da qualificação de equipamento, consiste na evidência documentada de que as exigências do projeto foram atendidas.
- Qualificação de Instalação – Avaliação documental para confirmação de que o equipamento em questão possui manual, procedimento, entre outros pré requisitos.
- Qualificação de Operação – Após a verificação documental durante a qualificação de instalação, são realizados testes operacionais no equipamento, com o intuito de garantir a conformidade com os critérios de aceitação pré-determinados.

- Qualificação de Desempenho – Última etapa do estudo, normalmente realizada durante um lote produtivo. Após esta etapa, uma vez concluída com sucesso, o equipamento estará qualificado (BRASIL, 2006).

Figura 1 - Etapas a serem realizadas durante um estudo de qualificação de equipamentos.



Fonte: Autoria própria.

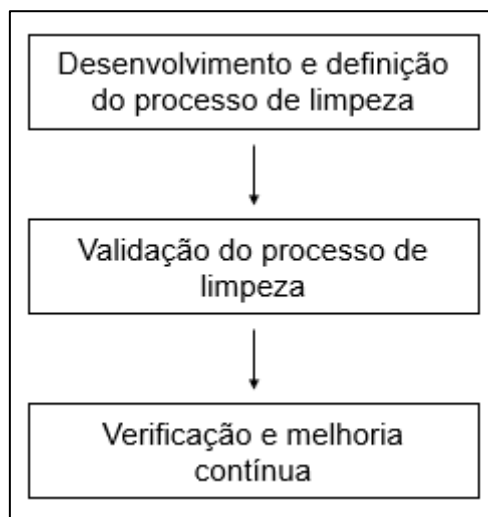
A Qualificação de Equipamento antecede a Validação de Processo, de forma a assegurar que, durante o estudo de validação, os equipamentos estejam operando corretamente. (MORETTO; CALIXTO, 2016).

3.3.2 Validação de limpeza

A validação de Limpeza, conforme Instrução Normativa nº 47 (ANVISA), é a evidência documentada de que determinado procedimento de limpeza é capaz de remover os resíduos de produtos anteriores e reduzir a carga microbiana dos equipamentos a um nível abaixo do estabelecido como seguro para a contaminação de produtos posteriores (BRASIL, 2019a).

A Figura 2 apresenta o racional utilizado durante a execução de um estudo de validação de limpeza.

Figura 2 - Racional utilizado durante a execução de um estudo de validação de limpeza.



Fonte: Autoria própria.

A nova abordagem do *Food and Drug Administration* (FDA) descreve o processo como um ciclo de vida, contendo três fases:

- Fase 1 – Definição do processo de limpeza por meio de estudos e testes, aplicando-se o conceito de análise de risco.
- Fase 2 – Comprovação de que o processo determinado é eficaz, produzindo resultados conforme parâmetros estabelecidos.
- Fase 3 – Garantir que o processo estabelecido perpetue durante a rotina de operação.

Para que cada fase atenda a validação de limpeza, deve-se utilizar fundamentos científicos, como por exemplo as especificações de testes microbiológicos realizados por meio de um *swab*, capazes de embasar com segurança o procedimento. (MORETTO; CALIXTO, 2016).

3.3.3 Validação de métodos analíticos

A Validação de Métodos Analíticos é a confirmação, por meio de um estudo, de que determinado método atende as exigências, expressando qualidade, confiabilidade e rastreabilidade. Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, todos os métodos analíticos utilizados para gerar dados durante uma validação de processos, devem ser validados com os limites de detecção e quantificação adequados (BRASIL, 2019a).

Os critérios de aceitação devem ser definidos e justificados conforme os seguintes tópicos:

- Objetivo do método;
- Variabilidade intrínseca do método;
- Concentração de trabalho;
- Concentração do analito na amostra.

A validação de um método analítico deve demonstrar, de forma documentada, que o método produz resultados confiáveis e dentro dos parâmetros estabelecidos, sendo adequado à sua finalidade, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2017).

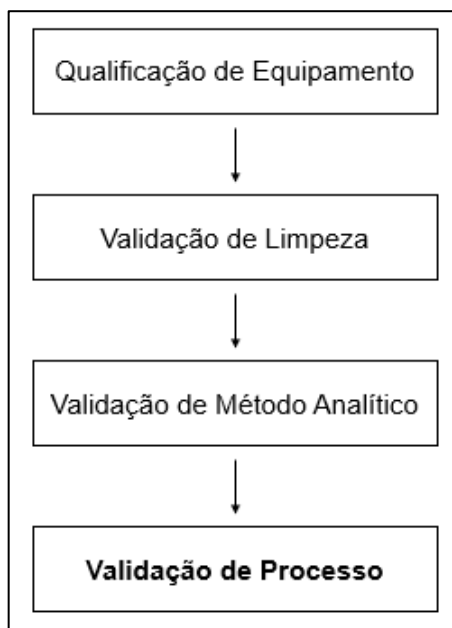
Conforme o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), órgão brasileiro que rege as indústrias farmacêuticas veterinárias, a validação de um método analítico visa comprovar a sua adequação aos critérios preconizados (MAURÍCIO, 2011).

3.3.4 Validação de processo

Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Validação de Processos é a evidência documentada de que um processo realizado dentro dos requisitos estabelecidos pode ter um desempenho efetivo e possuir reprodutibilidade para a produção de um fármaco dentro de parâmetros e aspectos de qualidade pré-estabelecidos. (BRASIL, 2019a).

Na Figura 3 tem-se um esquema dos principais estudos que antecedem a Validação de Processo:

Figura 3 – Fluxo dos principais estudos que antecedem a validação de um processo.



Fonte: Autoria própria.

Para que a validação de um processo seja conduzida, é necessária a elaboração de um protocolo contendo informações como: a estratégia a ser seguida, parâmetros críticos e critérios de aceitação. Conforme o FDA (2011), o protocolo de validação deve conter:

- As condições de fabricação, incluindo parâmetros operacionais e aspectos do processo;
- Quais dados serão coletados e como serão avaliados;
- Quais testes serão realizados e seus critérios de aceitação;
- O plano de amostragem, incluindo pontos de amostragem, número de amostras e a frequência de amostragem;
- Situação da validação dos métodos analíticos usados na medição dos materiais e do produto referentes ao processo;
- O protocolo deve ser revisado e aprovado pelos departamentos apropriados e pela garantia da qualidade.

Além destas informações e dos estudos previamente mencionados, existem os pré-requisitos documentais da validação de um processo, que, ainda conforme o FDA (2011), devem ser:

- Calibração dos instrumentos;
- Procedimento Operacional Padrão;
- Treinamento dos funcionários envolvidos no processo;
- Laudo de análise de matérias-primas.

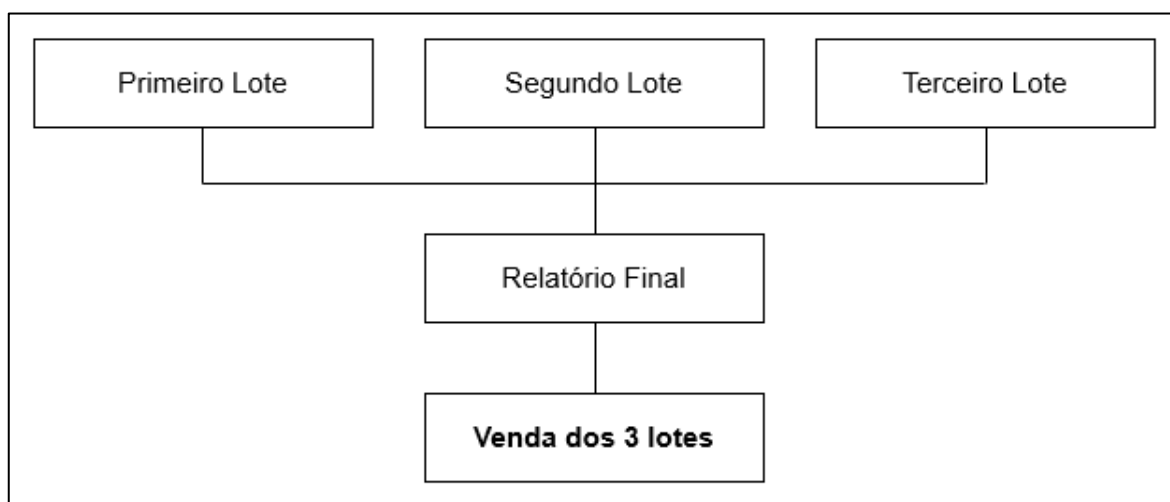
Existem dois tipos de validação de processos atualmente válidas: a validação prospectiva e a validação concorrente. A validação retrospectiva também foi realizada até 2019 e está considerada não mais aceitável pela ANVISA conforme instrução normativa nº 47, 2019.

3.3.4.1 Validação prospectiva

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a validação prospectiva é realizada antes da produção de lotes comerciais (BRASIL, 2019a), comumente conduzida no ato de introdução de um novo fármaco. Na validação prospectiva devem ser avaliados pelo menos três lotes consecutivos de mesmo tamanho, com um plano de amostragem abrangente.

Somente após a conclusão dos três lotes, se a validação for bem sucedida, estes podem ser comercializados, conforme mostra a Figura 4:

Figura 4 – Fluxograma do racional utilizado durante uma validação de processos prospectiva.



Fonte: Autoria própria.

Conforme Moretto e Calixto (2016), alguns fatores devem ser levados em consideração para este tipo de validação, como: lotes devem ser sucessivos e executados em diferentes dias, as variáveis críticas do processo devem ser definidas dentro da faixa de aceitação e não devem exceder os limites inferiores e superiores durante o processo.

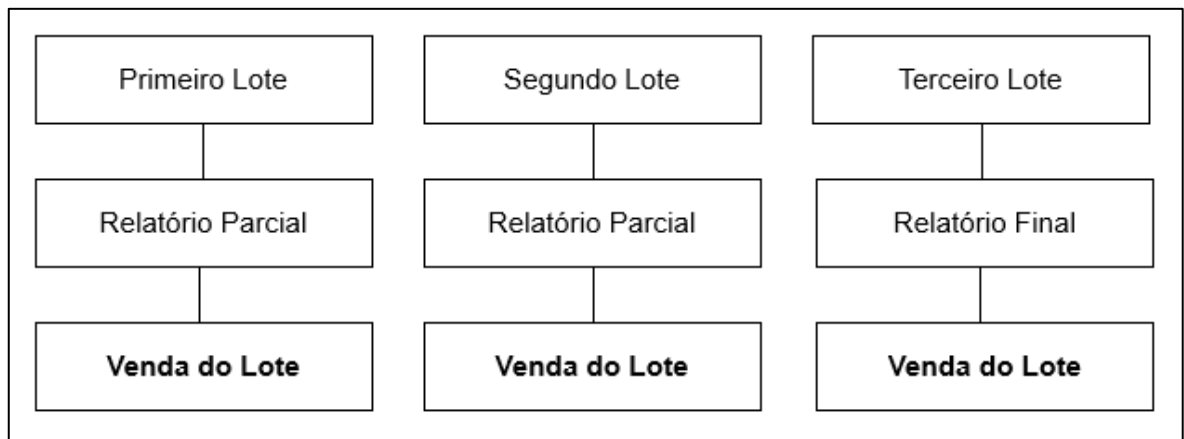
2.2.4.2 Validação concorrente

Normalmente é realizada em um produto existente ainda não validado ou validado de forma insuficiente (HAIDER, 2002).

A documentação exigida para a validação concorrente é a mesma da validação prospectiva, com as estratégias descritas em protocolo aprovado, deve possuir também uma amostragem abrangente. Na validação concorrente, conforme Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o protocolo de validação é executado concomitantemente com a comercialização dos lotes de validação, conforme mostra a Figura 5 (BRASIL, 2019a).

Para que o processo seja considerado validado, devem ser validados pelo menos três lotes consecutivos. Ao término de cada lote, relatórios parciais são redigidos e aprovados, de forma que o parecer seja favorável e o lote possa ser comercializado antes do lote subsequente (NASH; WACHTER, 2003).

Figura 5 – Fluxograma do racional utilizado durante uma validação de processos concorrente.



Fonte: Autoria própria.

3.3.4.3 Definição e controle das variáveis do processo

As variáveis de um processo são grandezas que tem seu valor alterado em função de outras variáveis ou em função do tempo. O objetivo do controle de processo é fazer com que a variável seja constante, ou, que varie dentro dos parâmetros estabelecidos (RIBEIRO, 2002).

Durante o desenvolvimento de uma estratégia de validação é fundamental a definição das variáveis do processo e seus parâmetros, para isso deve-se estabelecer:

- Quais parâmetros do processo demonstrariam que aquele processo está sob controle;
- Limites de especificação das variáveis;

- Quanto os parâmetros definidos são significativos para indicar o controle do processo;
- Certificação de que o equipamento utilizado para as medições está funcionando corretamente e em conformidade regulatória.

Uma vez determinadas as variáveis, o desempenho do processo pode ser avaliado por meio do controle de processo (MORETTO; CALIXTO, 2016).

3.3.4.4 Plano de amostragem

A amostragem é um método estatístico para se obter informação consistente de um todo, por meio de uma fração, e é amplamente utilizada na indústria farmacêutica.

O plano de amostragem é o racional que irá determinar o número de unidades de amostra de cada lote a serem inspecionadas e o critério para a aceitação do lote (ABNT, 1985).

Um plano de amostragem deve especificar o método e frequência da amostragem, tamanho da amostra, pontos de coleta, recipientes para acondicionamento e condições de armazenamento. Durante a validação, o plano de amostragem deve ser mais rigoroso do que no controle de processo de rotina. (MORETTO; CALIXTO, 2016).

3.3.4.5 Revalidação

A revalidação de um processo deve ser feita tanto por periodicidade, como por mudanças, de forma que garanta que os resultados ainda são válidos. Para a validação periódica, deve ser elaborado um cronograma em que esta periodicidade é definida por meio de análise de risco e de histórico.

Conforme Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a revalidação deve ser realizada também quando houver uma mudança com potencial impacto no processo, procedimento ou qualidade do produto. Dentre as mudanças que exigem revalidação estão inclusas: Alteração do fabricante de matérias-primas, transferência de processo para outra planta, alteração no processo de fabricação, aparecimento de tendências de qualidade negativas, entre outros (BRASIL, 2006).

4 METODOLOGIA

O estudo de validação do processo de produção de dispositivos hormonais foi conduzido em uma planta de uma indústria farmacêutica veterinária, que disponibilizou os recursos necessários para o acompanhamento da produção e para a análise dos dados coletados.

3.1 Definição da estratégia de validação a ser adotada para o processo de produção de dispositivos hormonais

O dispositivo hormonal alvo desta validação está em fase de transferência para a planta onde será conduzido o estudo, portanto, para que ele possa ser produzido e comercializado, o processo deve ser validado. Com base neste cenário, a estratégia adotada para este produto foi a validação de processo prospectiva, na qual devem ser avaliados pelo menos três lotes consecutivos de mesmo tamanho, com um plano de amostragem abrangente. Somente após a conclusão dos três lotes, se a validação for bem sucedida, estes podem ser comercializados. Este tipo de validação é o mais indicado quando se trata da introdução de um novo medicamento na planta (Brasil, 2019a).

3.2 Avaliação do procedimento operacional da produção de dispositivos hormonais e definição do plano de amostragem

A avaliação do procedimento operacional foi importante para que a etapa propícia para amostragem seja definida, além de que, para se validar um processo, é fundamental seu conhecimento. Para atingir tal objetivo, foi realizada uma descrição das etapas que compõem a formulação e a injeção dos dispositivos hormonais, em que no Quadro 1 tem-se as matérias-primas do produto e no Quadro 2 os equipamentos utilizados no processo.

Quadro 1 – Matérias-primas utilizadas no processo de produção de dispositivos hormonais.

Matéria Prima	Função
A	Ativo (hormônio)
B	Corante
C	Excipiente com função plastificante
D	Excipiente reticulante, auxilia na incorporação do ativo ao plastificante.

Fonte: Autoria própria.

Quadro 2 – Equipamentos utilizados no processo de produção de dispositivos hormonais.

Equipamento	Função
Balança	Pesagem das matérias-primas
Misturador 1	Mistura inicial das matérias-primas A, B e C
Misturador 2	Mistura final e incorporação da matéria-prima D
Injetora	Molde dos dispositivos hormonais a partir da massa formulada

Fonte: Autoria própria.

3.2.1 Recebimento e pesagem das matérias-primas

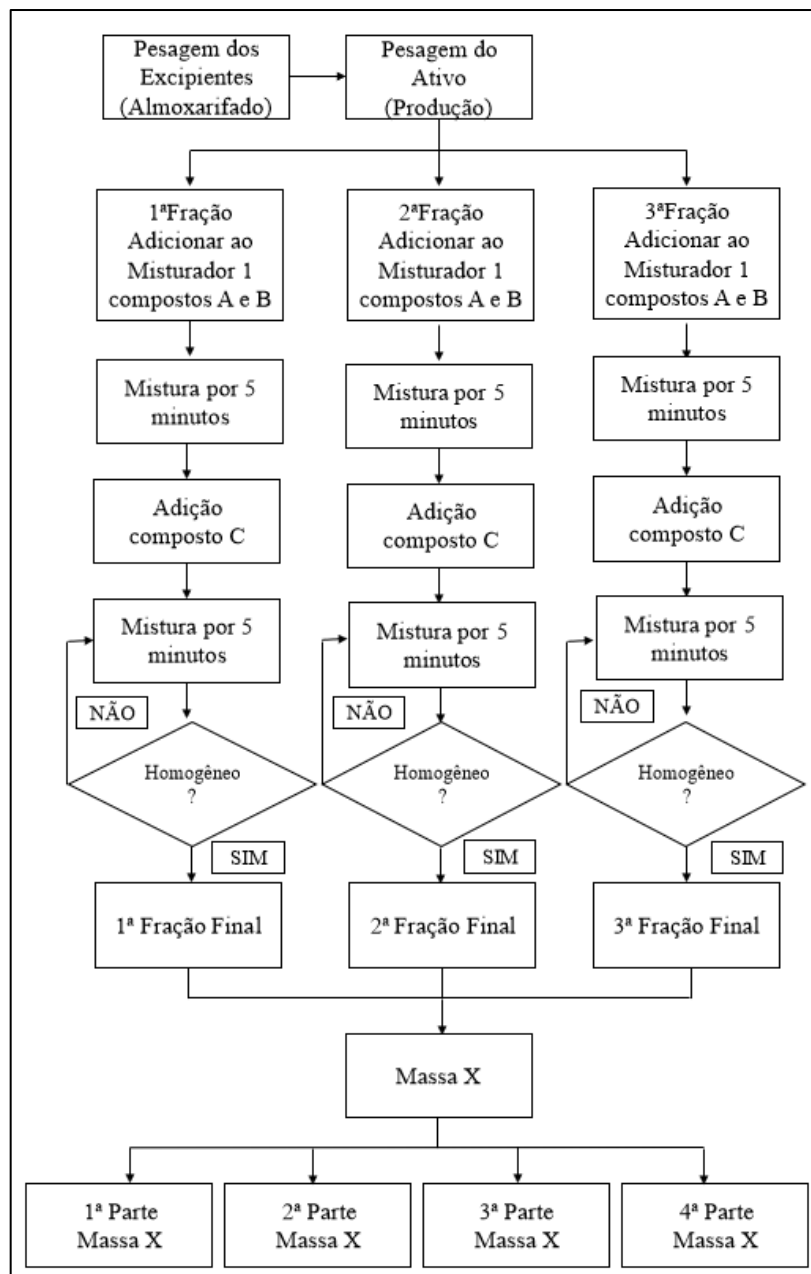
As matérias-primas, com exceção do composto A, foram pesadas no Almoxarifado e posteriormente encaminhadas para a área produtiva no momento da formulação. A pesagem do composto A foi realizada em uma cabine de exaustão por questões de segurança do operador, já que se trata de um composto ativo e potencialmente tóxico em caso de exposição.

Após recebimento das matérias-primas, foi verificado se os materiais se encontravam em conformidade com a lista enviada pelo Almoxarifado.

3.2.2 Mistura inicial

As matérias-primas A, B e C foram divididas em três partes iguais, de forma que a mistura inicial fosse realizada em três etapas, conforme fluxograma apresentado na Figura 6.

Figura 6 - Fluxograma da etapa de mistura inicial da formulação do processo de produção de dispositivos hormonais.



Fonte: Autoria própria.

O misturador 1 foi ligado e nele adicionado a primeira fração das matérias-primas A (ativo) e B (corante). A mistura foi iniciada e mantida por 5 minutos. Após este tempo,

foi adicionada a primeira fração da matéria prima C (plastificante) e a mistura reiniciada por mais 5 minutos.

A função de reversão do misturador 1 foi acionada, de forma que, ao invés de continuar a mistura, a massa formada foi descarregada por uma rosca extrusora. O pó não incorporado foi devolvido ao misturador 1 e uma nova mistura realizada por mais 5 minutos.

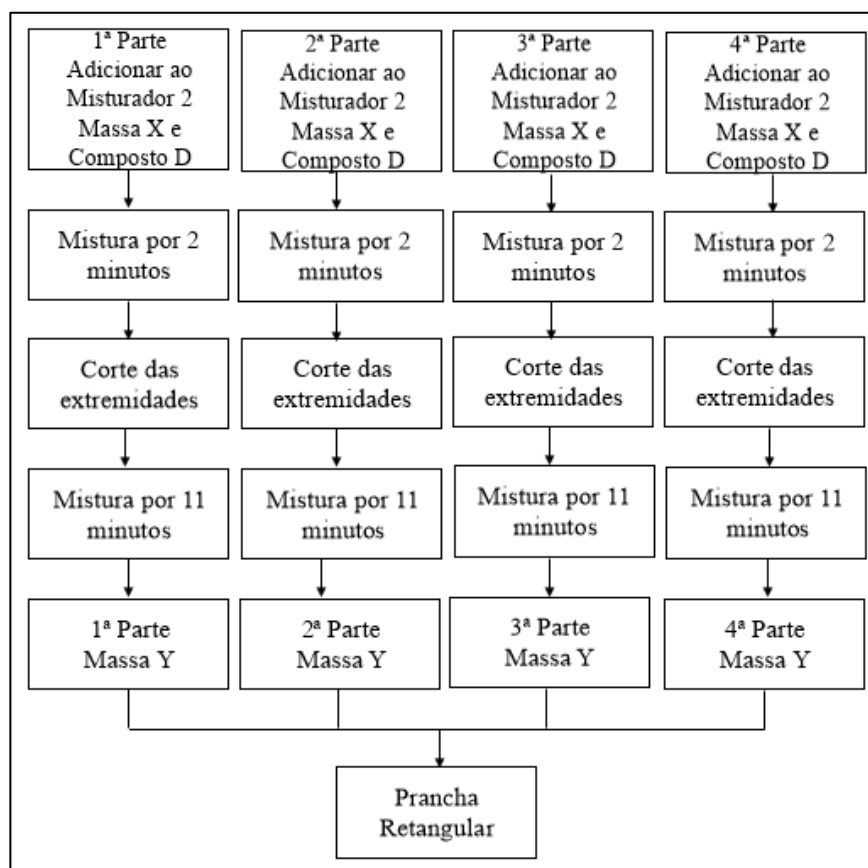
A operação foi repetida até que houvesse a incorporação visual de todo o pó. Uma vez homogênea, a massa foi completamente descarregada.

O procedimento descrito acima foi repetido para as segunda e terceira frações das matérias-primas, até que todo o lote passasse pelo processo de mistura. Ao final da operação, a massa formada (massa X) foi dividida em quatro partes iguais como mostra a Figura 6.

3.2.3 Mistura final

A matéria prima D foi dividida em quatro partes iguais, de forma que a mistura final fosse realizada em quatro etapas, conforme fluxograma apresentado na Figura 7.

Figura 7 – Fluxograma da etapa de mistura final da formulação do processo de produção de dispositivos hormonais.



Fonte: Autoria própria.

Com o misturador 2 ligado, foi adicionada a primeira fração da matéria prima D e a primeira fração da massa X. Após a adição dos componentes, a mistura foi realizada por 13 minutos.

Após aproximadamente 2 minutos de processo, ainda com o equipamento em funcionamento, a massa foi cortada em uma extremidade e acoplada a outra, alternando-se os lados, de forma fosse transferido o excesso de produto das laterais para o centro do misturador e houvesse maior homogeneização.

Ao final da mistura, ainda com o equipamento em funcionamento, a massa Y foi retirada do misturador 2.

O procedimento descrito acima foi repetido para as segunda, terceira e quarta frações da matéria prima D e massa X.

A massa Y foi moldada de forma que ficasse em formato de prancha e pudesse seguir para a etapa de injeção.

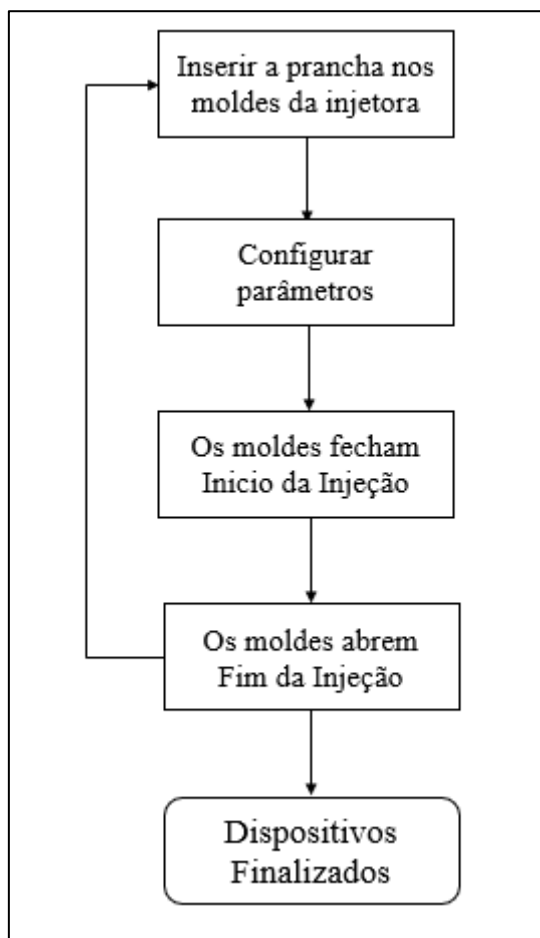
3.2.4 Injeção

Para que o processo de injeção fosse iniciado, a prancha formada foi fracionada de forma que a injetora comportasse a quantidade. A atividade foi realizada da seguinte forma:

- Com auxílio de uma faca sem corte e sem ponta, a prancha foi dividida;
- Cada parte da prancha foi enrolada e envolvida em um saco plástico;

As pranchas foram inseridas no molde da injetora, conforme o fluxograma apresentado na Figura 8.

Figura 8 – Fluxograma da etapa de injeção do processo de produção de dispositivos hormonais.



Fonte: Autoria própria.

Após fechamento do molde, a temperatura e dosagem foram ajustadas na tela digital do painel principal e foi verificado se estava em conformidade com os parâmetros do processo.

Ao acionar a injetora, o molde fechou e o ciclo de injeção ocorreu conforme programação definida. Após ciclo programado, os dispositivos moldados foram retirados.

O procedimento acima foi repetido até que fossem utilizadas todas as pranchas e todo o lote de dispositivos hormonais estivesse pronto.

3.2.5 Definição do plano de amostragem

Com base na descrição do processo, a etapa crítica para retirada de amostras foi durante a injeção (considerando início, meio e fim), pois nesta etapa foi possível coletar os dispositivos hormonais prontos, na forma como chegará ao cliente. Para a formulação, a avaliação foi feita visualmente ao final da mistura, portanto não houve necessidade de plano de amostragem para esta etapa.

Foi observada, também, a necessidade de se estabelecer dois planos amostrais diferentes, pois o controle de processo demanda uma amostragem muito ampla e nele são feitas avaliações simples, como pesagem. Utilizar a mesma amostragem para testes que são realizados em laboratório não é viável, já que demanda tempo e custo para as análises. Neste caso foi definido conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3 – Definição da forma de amostragem dos dispositivos hormonais durante o processo e suas etapas de coleta.

	Controle de Processo	Análise Laboratorial
Responsável	Validação de Processo	Controle da Qualidade
Racional Utilizado	Ao longo do processo foi retirada uma quantidade significativa de amostras e em tempo real foram avaliadas características como peso e aspecto. Caso houvesse alguma amostra fora da especificação, seria feito um ajuste no processo naquele momento.	Por se tratar de análise em laboratório, a avaliação não foi feita em tempo real. Neste caso foram amostragens menores do que as de controle de processo, enviadas ao Controle da Qualidade para que fossem avaliadas conforme parâmetros críticos de especificação.
Etapas do Processo	A amostragem de controle para este processo foi feita durante a etapa de injeção. Foram amostrados os dispositivos já prontos.	As amostras enviadas ao laboratório foram coletadas também na etapa de injeção, porém ao invés de durante, foi início, meio e fim do processo.

Fonte: Autoria própria.

Para o controle de processo, o qual foi de responsabilidade da validação, o plano de amostragem foi estabelecido conforme a norma NBR 5426 Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributo, apresentada na Figura 9, e sua definição depende da quantidade de dispositivos produzidos no lote e da duração do processo.

Figura 9 - Anexo da norma NBR5426 utilizado como referência para definição do plano de amostragem.

Tamanho do lote			Níveis especiais de inspeção				Níveis gerais de inspeção			Código de amostras	Tamanho da amostra
			S1	S2	S3	S4	I	II	III		
2	a	8	A	A	A	A	A	A	B	A	2
9		15	A	A	A	A	A	B	C	B	3
16		25	A	A	B	B	B	C	D	C	5
26		50	A	B	B	C	C	D	E	D	8
51		90	B	B	C	C	C	E	F	E	13
91		150	B	B	C	D	D	F	G	F	20
151		280	B	C	D	E	E	G	H	G	32
281		500	B	C	D	E	F	H	J	H	50
501		1200	C	C	E	F	G	J	K	J	80
1201		3200	C	D	E	G	H	K	L	K	125
3201		10000	C	D	F	G	J	L	M	L	200
10001		35000	C	D	F	H	K	M	N	M	315
35001		150000	D	E	G	J	L	N	P	N	500
150001		500000	D	E	G	J	M	P	Q	P	800
Acima de 500001			D	E	H	K	N	Q	R	Q	1250
										R	2000

Fonte: ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

Para utilização desta norma, primeiro deve ser conhecido o tamanho lote. Os níveis de inspeção especiais mencionados são para casos em que a amostragem é muito pequena ou muito crítica, o que não foi aplicável para este caso. O nível geral de inspeção I é utilizado quando há histórico do processo, o nível II quando não há histórico, e o nível III quando há histórico de reprovação do estudo. Considerando que o produto da validação está sendo implementado e não há histórico de validação do mesmo, foi considerado, para este estudo, o nível geral de inspeção II.

Uma vez conhecido o tamanho do lote e definido o nível geral de inspeção, foi possível encontrar na tabela (FIGURA 9) a letra que será o código da amostra. Este código, conforme as duas últimas colunas, está relacionado ao tamanho da amostragem.

3.3 Avaliação dos pré-requisitos da validação do processo de dispositivos hormonais

Para que o estudo de validação do processo de produção de dispositivos hormonais pudesse ser iniciado, foi necessária uma série de avaliações dos chamados pré-requisitos de validação. Segue a lista dos pré-requisitos que são exigências regulatórias:

- Qualificação dos equipamentos que compõem a linha;
- Validação da limpeza dos equipamentos;
- Validação dos métodos analíticos utilizados para este processo;

- Calibração dos instrumentos utilizados no processo;
- Procedimento Operacional Padrão;
- Treinamento dos funcionários envolvidos no processo;
- Laudo de análise de matérias-primas.

Cada um desses itens deve ter um certificado ou relatório que comprove a sua regularidade. Portanto, a forma de realizar esta avaliação foi por meio de verificação documental e reporte do *status*.

3.4 Avaliação dos parâmetros críticos e critérios de aceitação do processo de produção de dispositivos hormonais

Para que um produto seja liberado para comercialização, ele deve atender aos requisitos de qualidade definidos pelo departamento de Pesquisa & Desenvolvimento, estes requisitos são os chamados parâmetros críticos. Os parâmetros críticos são avaliados durante a validação do processo, pois, é fundamental que o produto esteja dentro das especificações para que seu processo seja considerado eficiente.

Existem também os parâmetros que são considerados críticos apenas para a validação de processo, como por exemplo, ao final da formulação do processo de produção de dispositivos hormonais deve-se avaliar visualmente se a massa formada está homogênea. Neste caso, se não estiver homogênea, uma ação corretiva deve ser feita para este lote e uma preventiva para os lotes posteriores. Sem esta avaliação, toda a massa seria injetada e o problema seria descoberto apenas com o lote finalizado.

Para as exigências de qualidade, a avaliação do produto final é suficiente, mas a validação precisa garantir que todas as etapas do processo apresentem desempenho satisfatório, para que um produto fora da especificação não vá para a etapa subsequente. Porém, nem sempre os parâmetros avaliados possuem amostragens, a avaliação pode ser feita de forma visual.

Em conjunto com os parâmetros críticos, existem os critérios de aceitação. Para cada parâmetro crítico estabelecido, existe uma especificação que deve ser atendida. O não atendimento desta especificação pode resultar em perda do estudo de validação e até mesmo perda do lote.

Para esta validação foram considerados os parâmetros críticos e critérios de aceitação apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 - Parâmetros críticos definidos para aspectos de qualidade e controle de processo, e seus critérios de aceitação.

Parâmetro	Tipo	Teste	Critérios de aceitação
Homogeneidade da massa Y	Processo	Ao final da etapa de formulação, foi realizada uma verificação visual da massa Y com o objetivo de avaliar se todas as matérias-primas foram incorporadas e se a massa se encontrava visualmente homogênea.	A massa Y deve estar visualmente homogênea
Peso do dispositivo	Processo e Qualidade	Todos os dispositivos amostrados no controle de processos foram pesados para garantia de que estão em conformidade com os critérios de aceitação estabelecidos.	5,23 g a 5,78 g
Teor do ativo	Processo e Qualidade	Os dispositivos amostrados para análise laboratorial foram enviados ao Controle de Qualidade, onde foi realizada a verificação da quantidade de ativo presente em cada amostra por meio de análise cromatográfica.	167 a 205 mg/dispositivo

Fonte: Autoria própria.

Todos os testes propostos devem produzir resultados em conformidade com os critérios estabelecidos acima.

3.5 Proposta de melhorias para o processo de produção de dispositivos hormonais

Um dos objetivos da validação é propor melhorias para o processo, avaliando em cada etapa a existência da possibilidade de realizar uma otimização.

Neste caso, o produto em estudo não é algo novo no mercado, porém é novidade para a planta onde será produzido, isto significa que, apesar do seu procedimento já estar estabelecido, é trabalho da validação adequá-lo para as condições atuais.

Portanto, durante o acompanhamento dos três lotes, foi fundamental que todos os aspectos do processo fossem observados para que, caso necessário, fossem propostas melhorias.

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1 Estratégia de validação

Foram acompanhados três lotes subsequentes de produção de dispositivos hormonais, utilizando a mesma abordagem para todos. Considerando que se trata de uma validação prospectiva, os lotes não podem ser liberados para comercialização até que a validação seja concluída com sucesso.

5.2 Plano de amostragem

A partir da metodologia utilizada para amostragem em controle de processo e informações sobre o lote passadas pelo departamento de Produção, estabeleceu-se o seguinte racional apresentado no Quadro 5:

Quadro 5 - Racional definido e utilizado para retirada de amostras de dispositivos hormonais durante o processo de produção.

	Tamanho do Lote	Número de Amostras	Duração do Processo	Racional utilizado
Controle de Processo	9500 dispositivos hormonais	200 amostras	10 horas (processo de injeção)	Coleta de 20 dispositivos a cada hora de processo.
Análises Laboratoriais		9 amostras	Não aplicável, pois são amostragens pontuais, que não dependem da duração do processo.	3 amostras no início do processo, 3 no meio e 3 no fim

Fonte: Autoria própria.

Considerando o tamanho do lote como 9500 dispositivos e nível geral de inspeção II, foi possível encontrar na Figura 9 a letra L, que corresponde a um total de 200 amostras por lote.

O plano de amostragem para as análises laboratoriais, incluindo número de amostras, foi definido conforme procedimento interno estabelecido pelo departamento de Controle da Qualidade. A responsabilidade da validação para esta amostragem é apenas de avaliar os resultados após as análises.

O racional definido foi utilizado para os três lotes acompanhados por este estudo, considerando que os lotes têm mesmo tamanho.

5.3 Pré-requisitos de validação

Anteriormente a execução do processo, foram avaliados os seguintes pré-requisitos da Validação de Processo:

Qualificação dos equipamentos que compõem a linha de produção: Para confirmar a regularidade dos equipamentos que compõem a linha, após o estudo de qualificação, é emitido um relatório com os resultados. Neste caso, foi feita a verificação dos relatórios de qualificação dos misturadores 1 e 2, e da injetora. Todos os equipamentos apresentaram bom desempenho e *status* de qualificados.

Validação da limpeza dos equipamentos: A validação das metodologias de limpeza para o sistema de formulação e injeção do processo de produção de dispositivos hormonais foram desenvolvidas e aprovadas mediante protocolo e relatório. Foi realizada a verificação da documentação emitida pelo time responsável, que apresentou resultados satisfatórios e *status* de validado.

Validação dos métodos analíticos utilizados para este processo: As análises requeridas para este processo foram realizadas conforme metodologias analíticas desenvolvidas e validadas pelo laboratório de Controle de Qualidade. A documentação que reporta os resultados foi conferida e apresenta que os métodos são eficientes.

Calibração dos instrumentos utilizados no processo: O único instrumento que faz parte das etapas de formulação e injeção é a balança utilizada para a pesagem da matéria prima A (ativo), esta é calibrada semestralmente. O certificado de calibração foi conferido, garantindo que para os lotes acompanhados a balança encontrava-se com *status* de calibrada.

Procedimento Operacional Padrão: Por tratar-se de um medicamento novo para a planta, o procedimento utilizado para este processo foi descrito com base no procedimento de outro fabricante deste mesmo produto, e adaptado ao cenário atual. Apesar de ser responsabilidade da validação de processo avaliar se o procedimento é eficiente, o mesmo deve estar aprovado conforme normas internas antes do início do estudo. É importante

ressaltar que, embora o procedimento esteja aprovado, ele pode sofrer alterações com base nas observações realizadas durante a validação. Neste caso foi verificado que o procedimento operacional para este processo se encontra aprovado e com uma cópia física na área produtiva para consulta do operador.

Treinamento dos funcionários envolvidos no processo: Todos os funcionários envolvidos no processo devem estar devidamente treinados nos procedimentos internos. Após o treinamento é gerada uma lista com o nome dos participantes. Por meio da lista de treinamento, foi possível assegurar que os funcionários foram previamente treinados.

Laudo de análise de matérias-primas: As matérias-primas componentes do produto devem ser analisadas antes do processo, este pode ter início apenas mediante liberação por parte do laboratório de Controle da Qualidade. Os laudos de análise foram verificados e todas as matérias-primas utilizadas na etapa de formulação dos três lotes do dispositivo hormonal apresentaram resultados dentro da especificação.

5.4 Parâmetros críticos

Durante os processos de formulação e injeção dos três lotes de validação, todas as etapas foram acompanhadas com o intuito de avaliar se o procedimento descrito no item 3.1 Descrição do processo é eficiente. Além disto, foi realizada uma verificação visual da massa Y formada ao final da mistura, e foram coletados dispositivos acabados durante o processo de injeção para a avaliação dos parâmetros críticos de qualidade e processo.

5.4.1 Homogeneidade da massa Y

O processo de formulação para os três lotes foi conduzido conforme estabelecido em procedimento e ao final das etapas de mistura, a massa formada foi verificada visualmente com o intuito de conferir a presença de pó remanescente.

Este teste é realizado visualmente pois a massa, por possuir um corante, destoa da cor das demais matérias-primas, portanto é possível a detecção de partículas não incorporadas.

Observa-se no Quadro 6, o resultado de homogeneidade obtido para os três lotes de validação:

Quadro 6 – Resultado da verificação visual da massa Y, após o final da formulação, para os três lotes de validação.

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Condição da Massa Y	Homogênea	Homogênea	Homogênea

Fonte: Autoria própria.

Os três lotes encontraram-se em condições homogêneas ao fim do processo de formulação, indicando que o procedimento foi eficaz. Portanto não foi necessária adição de outras etapas ao processo.

A mistura, tanto inicial como final, são realizadas em frações, pois, conforme procedimento, os equipamentos não comportam uma grande quantidade de carga. Durante a formulação foi observado que provavelmente o misturador 1 possui capacidade para comportar uma quantidade maior de massa/matéria prima, talvez tornando possível a redução no número de frações.

Após a constatação da homogeneidade da massa Y, o processo seguiu para a etapa de injeção.

5.4.2 Peso do dispositivo

Durante a injeção de cada um dos três lotes, foram coletados 20 dispositivos a cada hora de processo, totalizando 200 amostras por lote. Os valores de peso encontrados para cada amostragem foram avaliados conforme especificação estabelecida pelo departamento de Pesquisa & Desenvolvimento:

Especificação: 5,23 g a 5,78 g

A Tabela 1 apresenta os valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o primeiro lote do estudo de validação.

Tabela 1 - Valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o primeiro lote do estudo de validação.

Amostragens – Lote 1										
Amostra	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
1	5,50	5,50	5,47	5,53	5,49	5,52	5,49	5,51	5,48	5,55
2	5,51	5,48	5,52	5,52	5,50	5,53	5,52	5,52	5,54	5,51
3	5,53	5,51	5,49	5,55	5,52	5,55	5,55	5,49	5,55	5,52
4	5,48	5,47	5,52	5,53	5,55	5,49	5,48	5,52	5,58	5,51
5	5,50	5,51	5,52	5,51	5,50	5,53	5,54	5,51	5,56	5,51
6	5,49	5,50	5,47	5,50	5,50	5,48	5,57	5,55	5,60	5,50
7	5,47	5,48	5,51	5,56	5,44	5,53	5,52	5,52	5,60	5,53
8	5,48	5,50	5,49	5,52	5,58	5,55	5,49	5,52	5,54	5,52
9	5,53	5,46	5,49	5,54	5,58	5,60	5,59	5,53	5,56	5,51
10	5,54	5,50	5,49	5,53	5,53	5,59	5,51	5,49	5,49	5,50
11	5,47	5,50	5,48	5,53	5,58	5,48	5,48	5,51	5,52	5,51
12	5,52	5,51	5,53	5,55	5,58	5,51	5,47	5,49	5,55	5,52
13	5,54	5,51	5,51	5,58	5,57	5,50	5,51	5,57	5,56	5,52
14	5,48	5,51	5,47	5,59	5,55	5,52	5,50	5,53	5,49	5,51
15	5,50	5,47	5,53	5,49	5,56	5,55	5,47	5,50	5,55	5,53
16	5,49	5,51	5,52	5,52	5,54	5,59	5,49	5,52	5,49	5,53
17	5,47	5,52	5,51	5,53	5,54	5,49	5,60	5,53	5,52	5,52
18	5,49	5,51	5,48	5,53	5,56	5,60	5,55	5,52	5,55	5,51
19	5,47	5,53	5,50	5,53	5,53	5,55	5,50	5,54	5,50	5,50
20	5,46	5,55	5,52	5,54	5,58	5,51	5,54	5,60	5,49	5,51

Fonte: Autoria própria.

Conforme os resultados apresentados na Tabela 1, pode-se verificar que todos os dispositivos amostrados durante o lote 1 de dispositivos hormonais encontraram-se abaixo do LSE (limite superior de especificação) de 5,78 g e acima do LIE de 5,23 g (limite inferior de especificação), o que significa que, para o parâmetro peso, o primeiro lote de validação apresentou resultados satisfatórios, obedecendo aos parâmetros especificados.

Na Tabela 2 são apresentados os valores de máximo, mínimo e a média de peso dos dispositivos amostrados, estes são importantes para a avaliação da validação dentro da indústria.

Tabela 2 – Dados de peso máximo, peso mínimo e peso médio obtidos durante o primeiro lote do estudo de validação.

Dados gerais do processo	
Peso Máximo (g)	5,60
Peso Mínimo (g)	5,44
Média (g)	5,52

Fonte: Autoria própria

A média de peso para este lote, de 5,52 g, se encontra próxima ao *target* (média da especificação) de 5,50 g. Considerando os valores apresentados e que a diferença entre os extremos indica pouca variação, pode-se dizer que o processo de produção do primeiro lote foi eficaz.

A Tabela 3 apresenta os valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o segundo lote do estudo de validação.

Tabela 3 - Valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o segundo lote do estudo de validação.

Amostragens – Lote 2										
Amostra	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
1	5,50	5,54	5,53	5,51	5,55	5,54	5,55	5,50	5,50	5,50
2	5,52	5,56	5,51	5,53	5,54	5,52	5,54	5,52	5,52	5,51
3	5,54	5,56	5,54	5,51	5,53	5,51	5,53	5,53	5,51	5,49
4	5,48	5,51	5,53	5,54	5,52	5,53	5,50	5,56	5,50	5,49
5	5,52	5,54	5,52	5,49	5,51	5,50	5,52	5,54	5,51	5,51
6	5,50	5,51	5,53	5,53	5,50	5,53	5,51	5,55	5,50	5,52
7	5,51	5,54	5,53	5,51	5,51	5,58	5,49	5,48	5,50	5,51
8	5,50	5,51	5,55	5,53	5,52	5,55	5,50	5,53	5,49	5,52
9	5,51	5,53	5,49	5,51	5,55	5,54	5,58	5,51	5,51	5,51
10	5,54	5,50	5,50	5,50	5,48	5,52	5,54	5,50	5,52	5,50
11	5,53	5,52	5,54	5,50	5,55	5,57	5,55	5,52	5,50	5,49
12	5,55	5,50	5,53	5,51	5,54	5,55	5,56	5,50	5,49	5,51
13	5,56	5,55	5,54	5,55	5,49	5,50	5,53	5,49	5,51	5,49
14	5,53	5,53	5,54	5,52	5,51	5,56	5,54	5,55	5,52	5,50
15	5,52	5,50	5,52	5,53	5,51	5,54	5,51	5,58	5,49	5,50
16	5,53	5,50	5,52	5,54	5,50	5,51	5,49	5,57	5,51	5,51
17	5,52	5,49	5,54	5,50	5,56	5,53	5,53	5,56	5,50	5,50
18	5,54	5,50	5,49	5,54	5,55	5,59	5,54	5,54	5,51	5,49
19	5,51	5,50	5,51	5,52	5,55	5,52	5,48	5,50	5,56	5,50
20	5,56	5,55	5,49	5,52	5,53	5,48	5,51	5,50	5,51	5,51

Fonte: Autoria Própria.

Os dispositivos amostrados durante o lote 2 apresentaram peso abaixo do LSE (limite superior de especificação) de 5,78 g e acima do LIE de 5,23 g (limite inferior de especificação), o que significa que, para o parâmetro peso, o segundo lote de validação também apresentou resultados satisfatórios. Na Tabela 4 observa-se os dados gerais do processo para o segundo lote.

Tabela 4 – Dados de peso máximo, peso mínimo e peso médio obtidos durante o segundo lote do estudo de validação.

Dados gerais do processo	
Peso Máximo (g)	5,59
Peso Mínimo (g)	5,48
Média (g)	5,52

Fonte: Autoria própria.

A média de peso para este lote, de 5,52 g, se encontra próxima ao *target* (média da especificação) de 5,50 g. Considerando os valores obtidos no segundo lote de produção, pode-se dizer que o processo de produção do segundo lote foi eficaz.

A Tabela 5 apresenta os valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o terceiro lote do estudo de validação.

Tabela 5 - Valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante o terceiro lote do estudo de validação.

Amostragens – Lote 3										
Amostra	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
1	5,50	5,54	5,50	5,51	5,55	5,54	5,50	5,54	5,53	5,49
2	5,49	5,53	5,54	5,53	5,57	5,52	5,52	5,50	5,50	5,52
3	5,51	5,52	5,53	5,54	5,56	5,52	5,53	5,51	5,52	5,55
4	5,55	5,50	5,51	5,50	5,54	5,55	5,54	5,53	5,51	5,52
5	5,56	5,49	5,52	5,51	5,51	5,51	5,50	5,50	5,49	5,55
6	5,54	5,51	5,55	5,49	5,52	5,53	5,57	5,55	5,50	5,53
7	5,53	5,49	5,49	5,50	5,55	5,50	5,56	5,52	5,53	5,54
8	5,53	5,49	5,51	5,51	5,57	5,54	5,52	5,50	5,52	5,51
9	5,50	5,52	5,53	5,52	5,56	5,52	5,51	5,51	5,53	5,50
10	5,51	5,51	5,50	5,54	5,58	5,54	5,50	5,49	5,50	5,50
11	5,49	5,53	5,54	5,52	5,60	5,54	5,53	5,52	5,51	5,52
12	5,49	5,55	5,52	5,53	5,53	5,52	5,51	5,53	5,55	5,54
13	5,49	5,52	5,51	5,51	5,51	5,50	5,52	5,54	5,52	5,53
14	5,54	5,53	5,48	5,49	5,51	5,52	5,55	5,50	5,53	5,50
15	5,52	5,55	5,50	5,52	5,53	5,53	5,56	5,56	5,50	5,54
16	5,55	5,50	5,52	5,53	5,50	5,54	5,53	5,53	5,49	5,50
17	5,50	5,53	5,51	5,54	5,51	5,56	5,51	5,49	5,53	5,52
18	5,52	5,51	5,53	5,50	5,55	5,55	5,50	5,50	5,55	5,56
19	5,56	5,52	5,52	5,53	5,53	5,50	5,53	5,55	5,51	5,52
20	5,57	5,52	5,51	5,52	5,55	5,53	5,50	5,53	5,49	5,50

Fonte: Autoria própria.

Os dispositivos amostrados durante o lote 3 apresentaram peso abaixo do LSE (limite superior de especificação) de 5,78 g e acima do LIE de 5,23 g (limite inferior de especificação), o que significa que, para o parâmetro peso, o terceiro lote de validação apresentou resultados satisfatórios assim como os dois primeiros lotes. A Tabela 6 apresenta os dados gerais do processo para o terceiro lote avaliado.

Tabela 6 – Dados de peso máximo, peso mínimo e peso médio obtidos durante o terceiro lote do estudo de validação.

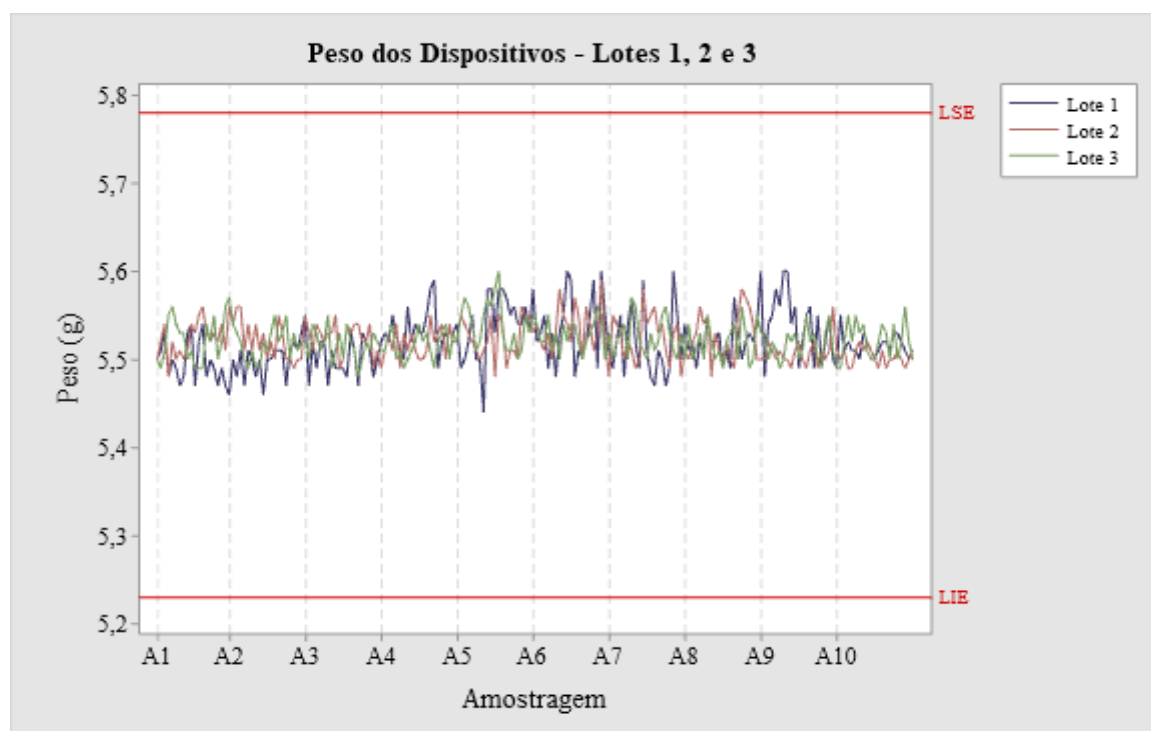
Dados gerais do processo	
Peso Máximo (g)	5,60
Peso Mínimo (g)	5,48
Média (g)	5,52

Fonte: Autoria própria.

A média de peso para este lote, de 5,52 g, se encontra próxima ao *target* (média da especificação) de 5,50 g. Considerando a baixa variação e que não houve peso fora da especificação, pode-se dizer que o processo foi eficaz no terceiro lote.

A Figura 10 apresenta os perfis dos valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante os lotes 1, 2 e 3 do estudo de validação, possibilitando a comparação entre lotes.

Figura 10 – Perfis dos valores de peso dos dispositivos hormonais amostrados durante os lotes 1,2 e 3 do estudo de validação.



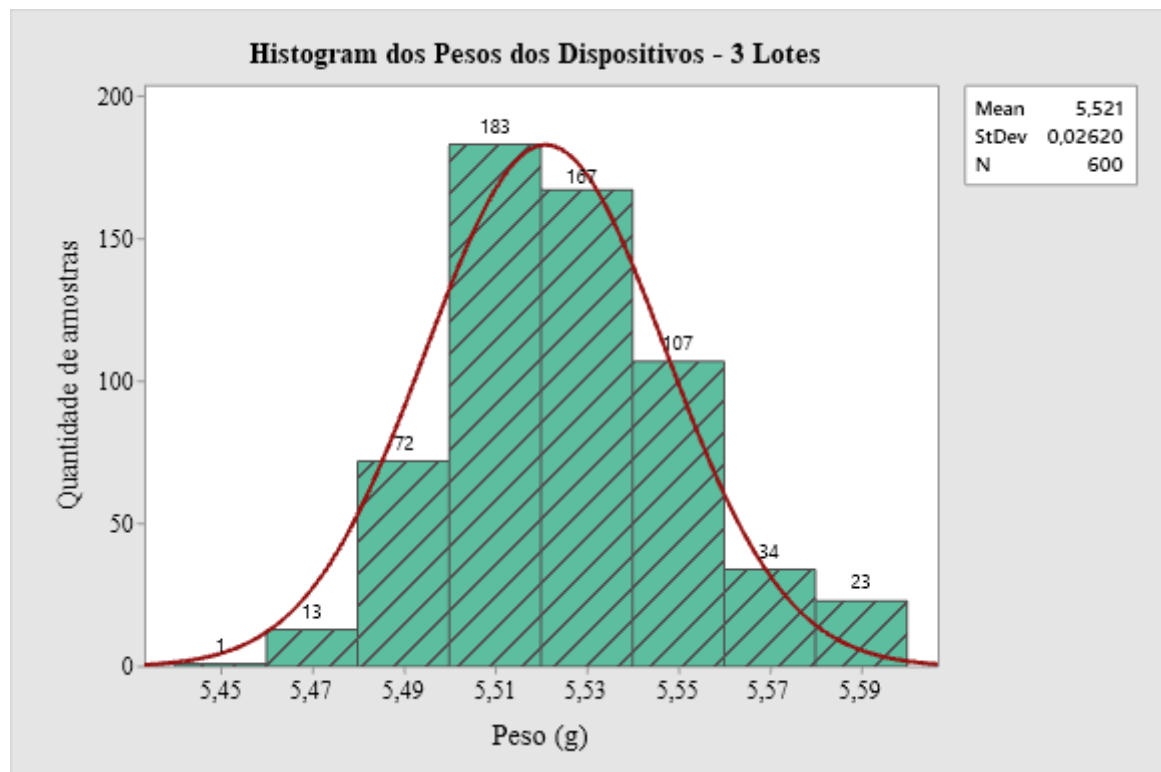
Fonte: Autoria própria.

A Figura 10 mostra que os pesos encontrados estão na mesma faixa e que a variação entre eles é pequena, portanto, pode-se dizer que o processo não só produziu resultados dentro da especificação, como também se mostrou como um processo robusto.

Foi observado durante o acompanhamento dos lotes que a ocorrência de um dispositivo fora da especificação seria facilmente detectada, pois os moldes da injetora possibilitam a injeção de uma quantidade de produto pré-determinada. Se injetado produto a mais, este sairia pelos cantos do molde formando rebarbas, se injetado a menos, o dispositivo sairia deformado, tornando o problema visível.

Na Figura 11 tem-se a distribuição dos valores de peso encontrados ao longo dos três lotes de validação acompanhados:

Figura 11 - Histograma do peso dos dispositivos hormonais amostrados durante os lotes 1, 2 e 3 do estudo de validação.



Fonte: Autoria própria.

No histograma (FIGURA 11) são considerados os três lotes de validação com um total de amostras $N = 600$. A maior parte dos dispositivos apresentou peso entre 5,50 e 5,54, totalizando aproximadamente 58% das amostras, o que caracteriza um bom ajuste da linha de distribuição.

O desvio padrão do processo foi de 0,0262, um valor baixo, indicando que a distribuição dos valores de peso está próxima a média, ou seja, é mais um fator que contribui para a confirmação de que o processo em questão é robusto para o parâmetro peso.

5.4.3 Teor de ativo

O ativo utilizado neste processo é um hormônio que tem como função a mimetização da gestação de bovinos em seu terço final, momento em que a glândula mamária se desenvolve, promovendo a lactação. Portanto, é de extrema importância que o teor do ativo presente no dispositivo produzido esteja em conformidade com os parâmetros estabelecidos, pois, uma concentração abaixo da especificação pode gerar um dispositivo ineficiente, e uma concentração acima da especificação pode causar reações adversas no animal.

Durante o processo de injeção dos lotes foram coletadas, para cada lote, nove amostras para análise de teor do ativo, sendo três amostras no início do processo, três no meio e três ao fim, que devem atender à especificação estabelecida pelo departamento de Pesquisa & Desenvolvimento. Estas amostras são avaliadas por meio de análise cromatográfica.

Especificação: 167 a 205 mg/dispositivo – 90 a 110 %

A Tabela 7 apresenta os valores de teor do ativo encontrados nos dispositivos hormonais amostrados durante o primeiro lote do estudo de validação.

Tabela 7 – Teor do ativo encontrado nos dispositivos hormonais amostrados durante o primeiro lote do estudo de validação.

Teor do Ativo – Lote 1		
Amostra	Concentração (mg/dispositivo)	Concentração (%)
1	179	96
2	181	97
3	181	97
4	180	97
5	183	98
6	179	96
7	178	96
8	182	98
9	181	97

Fonte: Autoria própria.

A análise do teor de ativo é realizada pela quantidade de mg de hormônio presente em cada dispositivo amostrado. O estipulado, ou seja, a informação que chega ao consumidor por meio da bula, é 186 mg/dispositivo. Partindo disto, existe uma faixa em que este valor pode variar (faixa de especificação), neste caso a faixa é 167 a 205 mg/dispositivo.

Contudo, a avaliação dos resultados é feita em percentual, onde o valor absoluto, de 186 mg/dispositivo é considerado 100 %, e a partir deste valor, pode ocorrer uma variação de 90 a 110 %, de forma que o resultado fique claro ao leitor em termos de concentração.

Para o primeiro lote amostrado, pode-se observar na Tabela 7, que a menor concentração de teor encontrada foi 96 % e a maior 98 %, ou seja, todos os dispositivos amostrados estavam dentro dos parâmetros estabelecidos para o teor do ativo, indicando que o processo foi eficaz para este lote.

A Tabela 8 apresenta os valores de teor do ativo encontrados nos dispositivos hormonais amostrados durante o segundo lote do estudo de validação.

Tabela 8 - Teor do ativo encontrado nos dispositivos hormonais amostrados durante o segundo lote do estudo de validação.

Teor do Ativo – Lote 2		
Amostra	Concentração (mg/dispositivo)	Concentração (%)
1	180	97
2	187	101
3	185	99
4	184	99
5	179	97
6	187	100
7	179	96
8	182	98
9	176	95

Fonte: Autoria própria.

Analisando a tabela 8, para o segundo lote amostrado, a menor concentração de teor encontrada foi 95 % e a maior 101 %, ou seja, todos os dispositivos amostrados estavam dentro dos parâmetros estabelecidos para o teor do ativo, o que indica que o processo foi eficaz para o segundo lote também.

A Tabela 9 apresenta os valores de teor do ativo encontrados nos dispositivos hormonais amostrados durante o terceiro lote do estudo de validação.

Tabela 9 - Teor do ativo encontrado nos dispositivos hormonais amostrados durante o terceiro lote do estudo de validação.

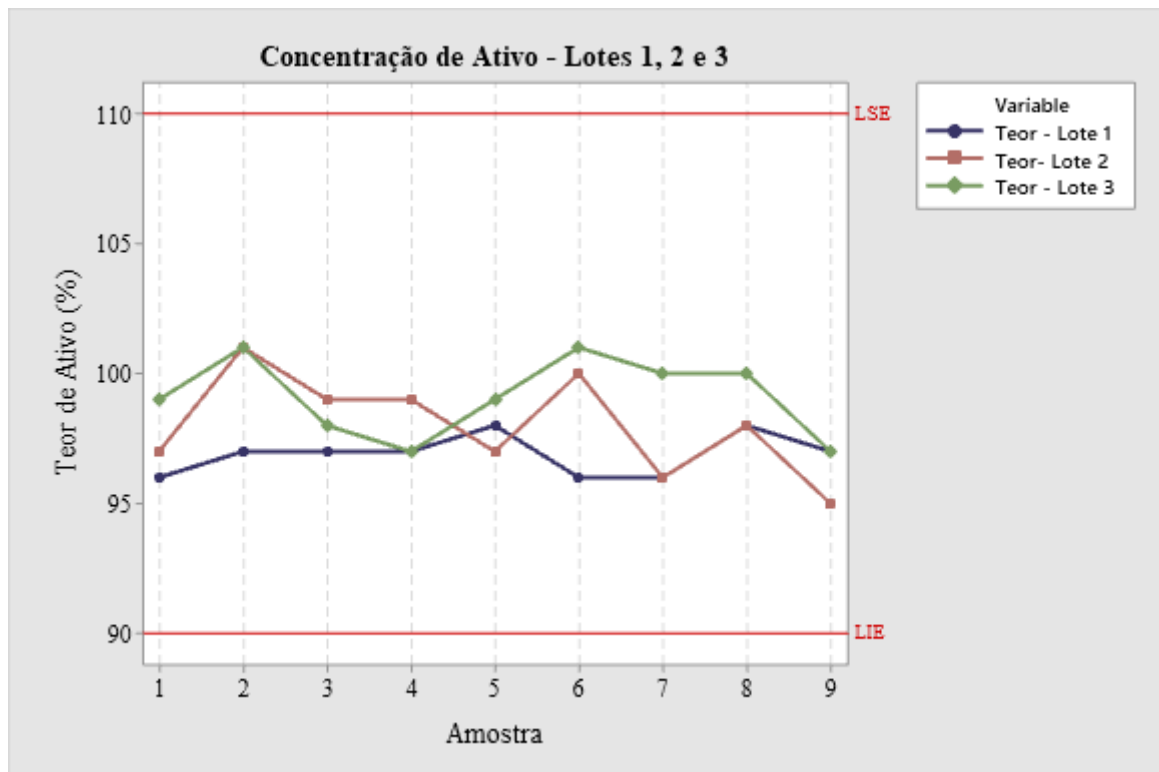
Teor do Ativo – Lote 3		
Amostra	Concentração (mg/dispositivo)	Concentração (%)
1	183	99
2	188	101
3	182	98
4	181	97
5	185	99
6	188	101
7	186	100
8	186	100
9	181	97

Fonte: Autoria própria.

Avaliando a Tabela 9, para o terceiro lote amostrado, a menor concentração de teor encontrada foi 97 % e a maior 101 %, ou seja, todos os dispositivos amostrados estavam dentro dos parâmetros estabelecidos para o teor do ativo, o que indica que o processo foi eficaz para o terceiro lote, assim como para os anteriores.

A Figura 18 apresenta os valores de teor do ativo encontrados em todos os dispositivos hormonais amostrados durante os três lotes do estudo de validação, para que desta forma possa ser feita a comparação entre lotes.

Figura 12 – Perfis dos valores de teor do ativo encontrados nos dispositivos hormonais amostrados durante os lotes 1,2 e 3 do estudo de validação.



Fonte: Autoria própria.

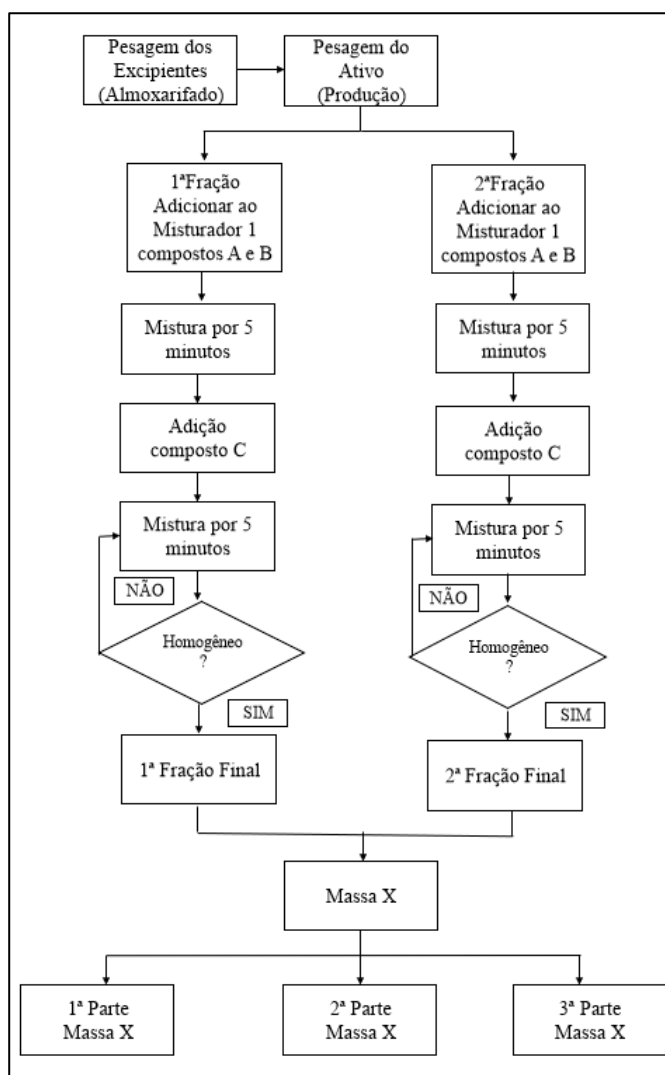
Para o parâmetro teor, os resultados encontrados durante todo o processo (3 lotes) obtiveram uma máxima de variação de 6 %, indicando a homogeneidade dentro de um mesmo lote e a similaridade entre lotes. Considerando a baixa variação da concentração do teor, e que não houve nenhum resultado fora dos parâmetros especificados, pode-se considerar o processo de produção de dispositivos hormonais eficaz para o parâmetro de teor do ativo.

5.5 Proposta de melhoria para o processo

Durante a formulação dos lotes de dispositivos hormonais foi observado que, pela capacidade do misturador 1, a etapa de mistura inicial poderia ser realizada em frações maiores, reduzindo o número de etapas.

Na Figura 13 tem-se um novo fluxograma proposto para a redução de uma das frações da mistura inicial:

Figura 13 – Fluxograma proposto como melhoria para a etapa de mistura inicial do processo de produção de dispositivos hormonais.



Fonte: Autoria própria.

A proposta descrita na Figura 13 refere-se ao fracionamento das matérias-primas em duas partes, fazendo com que a mistura inicial seja realizada em duas etapas, ao invés de três.

A soma do tempo de pesagem de cada fração do ativo, primeira mistura e parada do equipamento para adição da matéria prima C, é de aproximadamente 40 minutos para cada fração. Considerando o corte de uma das etapas, há uma redução de aproximadamente 40 minutos do tempo de processo de formulação para cada lote, além da facilitação da pesagem dos excipientes por parte do Almoxarifado.

Nesta nova proposta tem-se a diminuição de aproximadamente 18 % no tempo de formulação do processo de produção de dispositivos hormonais, o que levará a redução do custo de mão de obra e diminuirá o desgaste do equipamento.

6 CONCLUSÃO

Por meio da validação desenvolvida foi possível conhecer o funcionamento da produção de medicamentos dentro da indústria farmacêutica veterinária, mais precisamente, o processo de produção de dispositivos hormonais aplicados em bovinos com o intuito de induzir a lactação. Foi apresentado, também, o método utilizado pela indústria para o desenvolvimento da validação de um processo, seus objetivos, a estratégia a ser seguida, pré-requisitos, parâmetros críticos e critérios de aceitação.

O processo de produção de dispositivos hormonais apresentou resultados satisfatórios, para a etapa de formulação avaliada por meio da homogeneidade do produto, e para a etapa de injeção, na qual todas as amostras coletadas apresentaram resultados de acordo com a especificação, tanto para peso do dispositivo, como para teor do ativo. Além disto, durante o processo foi observada uma oportunidade de melhoria que reduzirá em 18% o tempo da etapa de formulação, gerando economia de tempo e redução de custo.

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que a validação de processos é de extrema importância para a indústria, pois, por meio dela é possível conhecer o processo, avaliar suas etapas críticas e garantir que seu procedimento é robusto e capaz de ser reproduzido.

REFERÊNCIAS

ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 5426 – **Planos de Amostragens e Procedimentos na Inspeção por Atributos**. Rio de Janeiro: ABNT, 1985.

ANSARI-LARI, M.; MOHEBBI-FANI, M.; ROWSHAN-GHASRODASHTI, A. Causes of culling in dairy cows and its relation to age at culling and interval from calving in Shiraz, Southern Iran. *Veterinary Research Forum*, v. 3, n. 4, p. 233–237, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25653764>>.

CUNNINGHAM, J.G Tratado de Fisiologia Veterinária. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Instrução Normativa nº 13 de 3 de outubro de 2003. Define o regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário. **Diário Oficial da União**, Brasília, 6 out. 2003

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias relacionados à garantia de qualidade. Brasília, DF: ANVISA/GGIMP, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM); que substitui a RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 abr 2010.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 166 de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 jul. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 47 de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 ago. 2019a.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 318 de 6 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 7 nov 2019b.

_____. **Guidance for industry** – process validation: general principles and practices. Washington: FDA, 2011.

HAIDER, S. I. Validation standard operating procedures: a step-by-step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries. 2 ed. Boca Raton: CRC, 2002.

MACHADO, J. M. C; GONÇALVES, A. F. C. Protocolo de indução de Lactação para vacas Holandesas. 2012.

MAGLIARO, A. L.; KENSINGER, R. S.; FORD, S. A. et al. Induced lactation of nonpregnant cows: profitability and response to bovine somatotropin. *Journal Dairy Science*, v. 87, p. 3290- 329, 2004.

MAURÍCIO, Angelo de Queiroz. **Guia de Validação e Controle de Qualidade Analítica**: fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários. Brasília: Cgal/Sda, 2011. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

MORETTO, Lauro D.; CALIXTO, Jair. **Qualificações e Validações**: guia sindusfarma para a indústria farmacêutica. São Paulo: Sindusfarma, 2016. 17 v.

NASH, R. A.; WACHTER, A. H. *Pharmaceutical Process Validation*. 3rd. ed. Nova Iorque: Marcel Dekker Inc., 2003. 883 p.

PESTANO, H.s. *et al.* Indução artificial de lactação em bovinos: histórico e evolução. **Bras. Reprod. Anim**, Belo Horizonte, v. 39, n. 3, p. 315-321, set. 2015.

RIBEIRO, Angelita Alecchandra *et al.* USO DE FERRAMENTAS DE GESTÃO NA PECUÁRIA LEITEIRA: UM ESTUDO DE CASO EM SENA MADUREIRA, ACRE, BRASIL. **Tekhne e Logos**, [s. l], v. 11, n. 1, p. 39-49, jun. 2020.

RIBEIRO, Marco Antônio. **Instrumentação**. 9. ed. Salvador: Tek Treinamento & Consultoria Ltda, 2002.

SILVA, L. A. F.; COELHO, K. O.; MACHADO, P. F. et al. Causas de descarte de vacas da raça Holandesa confinadas em uma população de 2083 bovinos (2000-2003). *Ciência Animal Brasileira*, v. 9, n. 2, p. 383-389, abr./jun. 2008.

SILVA, Tarish; WINCK, César; BRAGANÇA, José. FATORES DE DESCARTE DE BOVINOS LEITEIROS. **Enciclopédia Biosfera**, [S.L.], v. 16, n. 29, p. 855-870, 30 jun. 2019. Centro Científico Conhecer. http://dx.doi.org/10.18677/encibio_2019a69.

SULEIMAN, Kadijah. **Descarte de vacas é essencial para manter produtividade nas propriedades**. 2014. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/noticia/1746238/descarte-de-vacas-e-essencial-para-manter-produtividade-nas-propriedades>. Acesso em: 20 maio 2021

VALÉCIO, Marcelo de. **OS DESAFIOS NA IMPLEMENTAÇÃO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**. 2016. Disponível em: <https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/591-os-desafios-na-implementacao-das-boas-praticas-de-fabricacao-na-industria-farmaceutica>. Acesso em: 21 jul. 2021.

YIN, R. K. *Estudo de caso – planejamento e métodos*. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2001.