

ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA LINHA DE ACONDICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS NA FORMA SÓLIDA DE COMPRIMIDO E NA APRESENTAÇÃO EM BLISTER: ATIVIDADES, ÁREAS DE SUPORTE DENTRO DO SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICO, FERRAMENTAS DE QUALIDADE E LEGISLAÇÕES NACIONAIS IMPORTANTES DENTRO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

PERFORMANCE OF THE PHARMACIST IN THE LINE OF PACKAGING MEDICINE IN SOLID TABLET FORM AND IN BLISTER PRESENTATION: ACTIVITIES, SUPPORT AREAS WITHIN THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM, QUALITY TOOLS AND IMPORTANT NATIONAL INDUSTRY LEGISLATION WITHIN THE INDUSTRY

Anderson de França Assunção¹
Leonardo Guimarães de Andrade²

RESUMO: Existem várias posições que um profissional formado em Farmácia pode atuar dentro da indústria. O Farmacêutico é importante nas atividades de elaboração, produção, controle, análise, liberação, armazenamento e distribuição, entre as áreas de produção e as que dão suporte durante as fases de instalação, monitoramento e fabricação, embalagem de medicamentos em suas variadas formas e apresentações. Como esse tema é bem abrangente, este arquivo irá mensurar apenas as relacionadas para uma linha de acondicionamento, na área de Sistemas de Qualidade Farmacêutica na apresentação em blister e na forma Farmacêutica sólida de comprimido. Descrever também sobre algumas Ferramentas de qualidade e Legislações Nacionais que são utilizadas na Indústria Farmacêutica.

3125

Palavras-chave: Farmacêutico. Qualidade. Acondicionamento. Blister. Legislações.

ABSTRACT: There are several positions that a professional trained in Pharmacy can work within the industry. The Pharmacist is important in the activities of elaboration, production, control, analysis, release, storage and distribution, between the production areas and those that support during the installation, monitoring and manufacturing phases, packaging of medicines in their various forms and presentations. As this theme is very comprehensive, this file will measure only those related to a packaging line, in the area of Pharmaceutical Quality Systems, in blister presentation and in solid pharmaceutical form

¹ Graduando em Bacharel em Farmácia pela UNIG - Universidade Iguazu. E-mail: farm.afaz0201@gmail.com.

² Orientador. - Universidade Iguazu,

of tablet. Also describe some quality tools and national legislation that are used in the pharmaceutical industry.

Keywords: Pharmacist. Quality. Packaging. Blister. Legislation.

INTRODUÇÃO

DIFERENÇA ENTRE MATERIAIS DE ACONDICIONAMENTO DE MATERIAIS DE EMBALAGEM

Materiais de embalagem englobam um conceito mais amplo, vários outros materiais além do que recebe o medicamento, além dos frascos, blisters e ampolas por exemplo, também são os rótulos, bulas, cartuchos, selo, caixa de embarque (caixa de expedição) e etc. O Material de acondicionamento é o material que recebe o medicamento, está em contato direto, ou seja, a embalagem primária que armazena o produto. Iremos abordar a embalagem primária, focando na apresentação em blisters.

BLISTERS

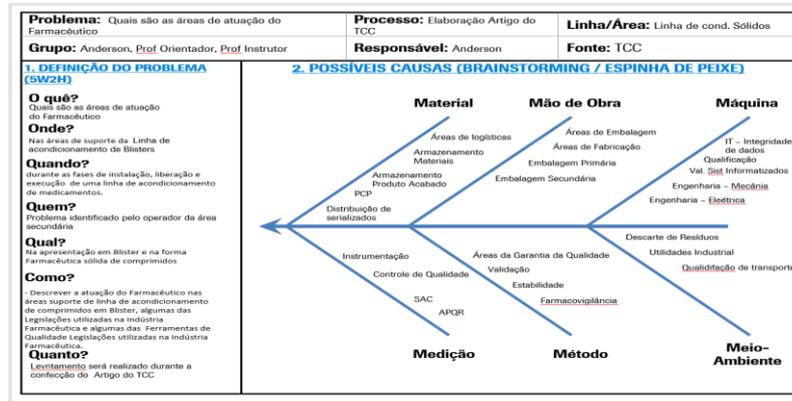
Blisters é um tipo muito usual de embalagem primária de medicamentos, os tipos existentes no mercado podem ser divididos basicamente em dois tipos, o primeiro é constituído por um filme plástico termo moldável onde são confeccionadas as cavidades conhecidas como alvéolos mais o verso formado por plástico, papel e/ou alumínio de cobertura, a outra variedade os alvéolos são construídos em filme de alumínio e o verso também, chamado ALU-ALU. Em ambos os casos são formados por uma camada de filme de formação inferior e uma camada superior de filme de cobertura na parte externa com a arte impressa dos dados do medicamento e na parte interna um verniz para auxiliar na vedação dos filmes. O filme de formação vem do fornecedor em forma de bobinas, passa por alguns roletes até chegar na placa de aquecimento revestida. Sofre a ação do calor para deixar seu estrutura maleável (para ALU-ALU normalmente é realizada a formação á frio), em seguida entra na área de formação de alvéolos, onde recebe a pressão mecânica das placas de moldagem (força pneumática para PVC ou PVDC e seus derivados; força mecânica através de pistão para ALU-ALU), uma saída de ar dentro das placas retira os vapores gerados pela

troca brusca de temperatura, pois normalmente as placas de moldagem são resfriadas para aumentar o choque térmico e auxiliar na formação perfeita dos alvéolos. A fita de filme formado, com os alvéolos, é tracionada até a área que recebe os comprimidos, as máquinas mais modernas possuem um sistema de verificação de comprimidos automatizado, caso esteja fora de padrão, o mesmo é rejeitado em recipiente específico para esta função. Caso esteja tudo conforme o esperado, recebe a fita de cobertura (também disponibilizadas em bobinas) onde sofre um novo choque térmico, um rolo rotativo de pressão aquecido e com a superfície recartilhada aplica uma força de pressão, normalmente na parte superior, enquanto na parte inferior um rolo de formato de alvéolos resfriado com a superfície lisa, que recebe a força de selagem. (Algumas máquinas de Blisters possuem as placas de moldagem acionadas por cilindros pneumáticos, apesar da construção ser diferente os princípios físico e químico são os mesmos). Em seguida segue para estação de impressão ou carimbo de dados variáveis, estação de picote e estação de corte. Então pode seguir para a embalagem secundária na forma de Blister, protegendo assim, o comprimido contra as variações do meio externo em relação ao meio interno. As máquinas utilizadas para a 3127

produção dos Blisters são chamadas de Emblistadora, Emblistadeira ou Embaladora. Para que a máquina funcione de acordo com as normas, uma série de atividades devem ser realizadas e registradas, em alguns setores dentro da indústria Farmacêutica, para estar de acordo com as legislações determinadas pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Este órgão do governo é responsável pela normatização e está vinculado ao Ministério da Saúde. A principal e atual norma regulamentadora que está em uso é a Resolução - RDC n.º 301, de 21 de agosto de 2019, conforme seu título já descreve, fala sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos.

Na literatura falando sobre Sistemas de Qualidade Farmacêutica será visualizadas várias passagens falando sobre as Ferramentas de Qualidade, algumas delas, serão definidas ao longo desse trabalho. Foram utilizadas Ferramentas de Qualidade para elaboração dos objetivos deste trabalho. Conforme figura abaixo, temos três ferramentas combinadas: o brainstorming (Tempestade de Ideias), Diagrama de Ishikawa (Espinha de Peixe) e o 5W2H (PEREIRA; FERREIRA, 2016):

Figura 1 – Definição de Objetivo utilizando ferramentas de Qualidade



Fonte: Pereira; Ferreira, (2016)

A partir desse levantamento será abordado algumas áreas que fazem parte dos Sistemas da Qualidade Farmacêutica.

OBJETIVO GERAL

Descrever algumas posições que o Farmacêutico pode atuar na Indústria Farmacêutica, nas áreas de suporte dentro dos Sistemas de Qualidade Farmacêutica, durante as fases de instalação, liberação e execução de uma linha e/ou máquina de acondicionamento de medicamentos, na apresentação em Blister e na forma Farmacêutica sólida de comprimidos, embasado em algumas Legislações atualizadas e ferramentas de Qualidade utilizadas neste cenário.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Descrever a atuação do Farmacêutico nas áreas suporte de linha de acondicionamento de comprimidos em Blister dentro dos Sistemas de Qualidade Farmacêutica (PQS - *Pharmaceutical Quality Systems*);
- Descrever algumas das Legislações utilizadas na Indústria Farmacêutica;
- Descrever algumas das Ferramentas de Qualidade e Legislações Nacionais atualizadas ao longo da graduação utilizadas na Indústria Farmacêutica.

METODOLOGIA

Para elaboração desse documento, será utilizada a metodologia de revisão bibliográfica e documental, baseada em legislações nacionais vigentes, com a finalidade de descrever o conhecimento sobre a atuação do farmacêutico em algumas possibilidades existentes dentro de uma Indústria farmacêutica, na área de embalagem, no dos Sistema de Qualidade Farmacêutico. Através do comparativo da legislação e documentos criar uma síntese de uma ramo farmacêutico que tem grande potencial de desenvolvimento para os formandos, buscando descrever uma fração desse universo que pode ser a carreira na indústria. Será utilizada também a metodologia descritiva, baseada na experiência que o autor adquiriu dentro da Indústria Farmacêutica ao longo de sua vida profissional norteada pela legislação vigente.

JUSTIFICATIVA

Ao observar que a área Industrial poderia ter uma exploração acadêmica maior, notou-se a possibilidade de elaborar um trabalho descrevendo sobre a área de atuação do Farmacêutico, com ênfase nos Sistemas de Qualidade Farmacêuticos. Como estímulo para importância do trabalho, observou-se a necessidade de falar, além de algumas legislações que foram atualizadas ao longo da graduação, sobre a utilização de ferramentas de Qualidade que irão influenciar como serão tratados os produtos legados.

3129

I. SISTEMAS DA QUALIDADE FARMACÊUTICA (PQS - PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEMS)

Em relação ao Sistema de Qualidade Farmacêutica, Gonçalves (2018) explica que: A Indústria Farmacêutica tem como principal responsabilidade garantir a qualidade de todos os seus produtos e nesse sentido tem implementados sistemas de gestão de qualidade para garantir a máxima confiança dos seus serviços/produtos ao cliente e conseguir sempre os melhores resultados. A qualidade dos medicamentos é garantida através do Sistema de Gestão da Qualidade, mais concretamente pelo Controlo e Garantia da qualidade ao longo de todo o processo de fabrico, sendo obrigatória a adoção das Boas Práticas de Fabrico (BPF).

O conceito de Garantia da Qualidade, usado isoladamente, está ficando obsoleto dentro do ambiente da Indústria farmacêutica. Isso se potencializou, logo após a edição da RDC 301/2019 que começa a tratar essa tão importante área como parte dos Sistemas da Qualidade Farmacêutico. Esse termo, nada mais é, que o conjunto de todos os setores de Qualidade, dentro da Indústria Farmacêutica que trabalha em conjunto com a Garantia da Qualidade em prol de manter a qualidade, segurança e eficácia do medicamento para o paciente dentro das áreas produtivas.

Existem ainda hoje, uma confusão entre as definições entre duas áreas que fazem parte dos Sistemas de Qualidade Farmacêutico, são eles Qualificação e Validação. Toda a vez que falamos sobre Qualificação, estamos tratando da atividade de avaliação do Equipamento de uma forma geral. Quando nos referimos à validação, falamos sobre a atividade de avaliação de um determinado produto em um equipamento qualificado, ou seja, primeiro precisamos qualificar um equipamento e/ou sistema, para depois validar o processo do produto nesse mesmo sistema.

2. PASSOS PARA QUALIFICAÇÃO DE UMA MÁQUINA DE ACONDICIONAMENTO

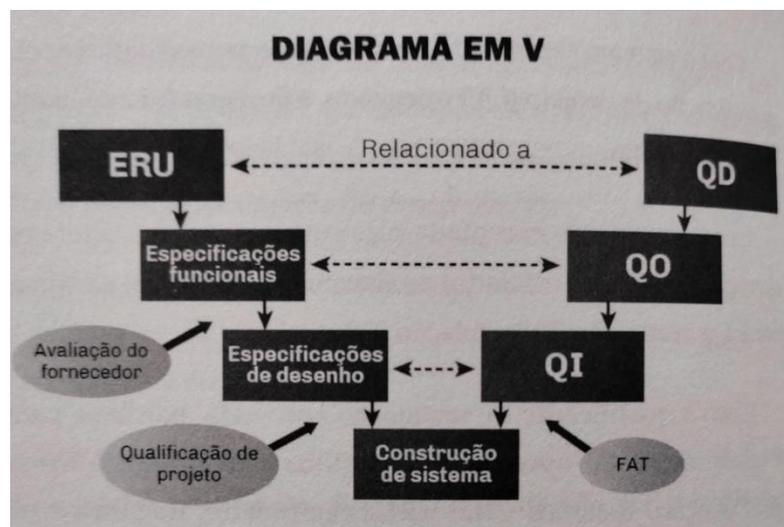
3130

Conforme definição na RDC 301 a qualificação é a ação de provar que quaisquer instalações, equipamentos, utilidades e sistemas funcionam corretamente e realmente levam aos resultados esperados. Alguns fabricantes possuem modelos com o desenho/projeto já definido, contudo, a máquina deve atender aos requisitos mínimos da demanda de mercado, as expectativas do representante da empresa e as exigências mínimas dos órgãos sanitários onde a linha será instalada e para onde o medicamento será exportado. Para isso é necessário documentar e comprovar através de alguns testes que o equipamento planejado e definido no projeto, realmente é o mesmo fisicamente e/ou sistematicamente recebido. Além disso a capacidade dessa máquina reproduzir os blisters, no processo de acondicionamento, em funcionamento normal, dentro dos parâmetros e especificações definidas no projeto.

De acordo com MEDINA (2017): Para iniciarmos a qualificação devemos ter o PMV (Plano mestre de Validação), que descreve toda a estratégia que será implementada na

qualificação dos equipamentos com a descrição dos protocolos e como serão executados (URS, QP, QI, QO e QD). O Plano Mestre de Validação representa o documento que servirá como base para as atividades de Validação e Qualificação a serem desenvolvidas nas áreas produtivas e controle de qualidade.

Figura 2 - um diagrama em “V” com as etapas de qualificação (Qualidade 360)



Fonte: Silva (2021)

O exemplo acima descreve um diagrama em “V” com as etapas de qualificação de um equipamento. O farmacêutico que trabalha na área suporte de qualificação, nem sempre participa das Etapas iniciais do projeto para aquisição do equipamento, contudo as informações da URS irão direcioná-lo para realizar os testes necessários para garantir a qualificação de acordo com a definição da RDC₃₀₁ e assim realizar a aquisição do equipamento conforme o esperado. Porém esse documento não é o único, normalmente dentro da URS são requeridos um manual e o desenho com as informações necessárias para qualificação.

URS (ERU) - *User Requirements Specification* (Especificação de Requerimentos do Usuário). Normalmente essa ferramenta é utilizada por um time multidisciplinar com o

objetivo de definir as características que o equipamento deve possuir. A URS deve conter detalhadamente a especificação do equipamento, tanto as funcionais quanto de desenho. De acordo com MEDINA (2017): Essas especificações devem ser classificadas como Mandatórios (M), importante (I) e desejável (D). Os itens classificados como mandatórios (M) são especificados por normas, resoluções e eficiência mínima, e devem atender 100% dos itens apontados. Os (I) importantes são itens que podem atender parcialmente, e que não afetam diretamente os resultados dos ensaios, atendendo de 70% a 100%. Já o (D) desejável pode atender ou não, mas esse item pode ser decisivo para aprovação de compra de equipamento com especificações que não afetam o desempenho.

DQ - Design Qualification – Qualificação de Desenho ou Qualificação de Projeto – Essa etapa de Qualificação é totalmente voltada para os documentos que vão descrever se as especificações definidas na URS (ERU) Mandatórias, Importante e Desejáveis foram atendidas. É gerado um protocolo e/ou relatório com os responsáveis definidos pela empresa, para seguir com a compra. De acordo com a IN 47/2019: qualificação de projeto: é a verificação documentada de que o projeto proposto para instalações, sistemas e 3132 equipamentos é adequado ao seu fim estabelecido.

TAF/ou FAT – De acordo com a IN 47/2019: testes de aceitação na fábrica/*factory acceptance tests* (TAF/FAT): inspeções e testes (estáticos e/ou dinâmicos) de equipamentos/sistemas e/ou dos principais componentes dos equipamentos/sistemas, de forma a suportar as suas respectivas qualificações. Os testes do TAF/FAT são realizados e documentados ainda na planta do fabricante do equipamento/sistema. Os referidos testes têm o objetivo de verificar se todas as funcionalidades detalhas nas especificações de requisitos de usuários estão incorporadas e executadas conforme especificado.

Esse teste é realizado após construção do Equipamento ainda nas dependências do fabricante.

TAP/SAT - De acordo com a IN 47/2019: testes de aceitação na planta/*site acceptance tests* (TAP/SAT): está relacionado ao TAF/FAT e envolve inspeção e testes dinâmicos dos equipamentos/sistemas e/ou dos principais componentes dos equipamentos e sistemas, de forma a também suportar as suas respectivas qualificações. Os testes de TAP/SAT,

executados já no local de uso (planta do cliente), têm o objetivo de verificar se os equipamentos/sistemas instalados atendem aos requisitos operacionais especificados nas especificações de requisitos do usuário. O TAP/SAT é executado após a conclusão de todas as tarefas de comissionamento, mas antes do início da execução da QI.

Esse teste é realizado após a instalação do Equipamento no local definitivo da planta para onde a máquina de acondicionamento permanecerá.

IQ ou QI- (*Installation Qualification*) ou Qualificação de Instalação - Essa etapa de qualificação é voltada para a instalação onde a linha ficará definitivamente, é executada após a instalação do Equipamento. De acordo com a IN 47/2019: qualificação de instalação (QI): a verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, como instalados ou modificados, cumprem com o projeto aprovado e as recomendações de seu fabricante.

OQ ou QO (*Operational Qualification*) ou Qualificação de Operação - Essa etapa de qualificação é voltada para a operação do Equipamento. De acordo com a IN 47/2019: qualificação de operação (QO): a verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, como instalados ou modificados, desempenham suas funções como planejado dentro dos intervalos de operação pré-estabelecidos. 3133

PQ ou QD (*Performance Qualification*) ou Qualificação de Desempenho. De acordo com a IN 47/2019: qualificação de desempenho (QD): a verificação documentada de que sistemas e equipamentos podem desempenhar suas funções efetivamente e reprodutivamente de acordo com os métodos, processos ou especificações aprovadas.

Proposição:

Se na fase inicial de projeto dentro da URS (ERU), utiliza-se a ferramenta 5W1H (Porque? o que? quem? Como? qual? onde? quando? para definir as especificações máquina para acondicionamento.

Então Após todas as etapas de qualificar teremos todas as respostas de que realmente o Equipamento é o qual, porque, o que, de quem, como e ficará aonde esperávamos.

Senão, (se durante essas etapas de qualificação, caso seja identificado que alguma especificação não atendeu à algum teste) deverá ser aberto um documento com título de

Desvio de Qualificação, onde será avaliado se o evento pode ser ou não, um impedimento para a continuação das demais etapas.

2.1. Validação / Holding Time

Segundo Loureiro (2017): A validação na indústria farmacêutica consiste em todas as atividades que investigam e comprovam com recurso a documentos, que um sistema ou equipamento foi projetado, concebido, que está instalado e opera em conformidade com as especificações pré-definidas.

A validação tem a responsabilidade de documentar e atestar que o processo dentro de um sistema e/ou equipamento qualificado pode ser reprodutivo em escala industrial.

2.2. Validação de Processos

Conforme definição descrita na IN47/2019 validação de processo é: a evidência documentada de que um processo, operado dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, pode desempenhar suas funções efetivamente e reprodutivamente para a produção de um medicamento dentro de suas especificações e atributos de qualidade pré-estabelecidos. 3134

Ao longo dos anos essa metodologia sofreu algumas atualizações, e hoje existem quatro abordagens possíveis para validação, segundo Silva (2021) e são elas: validação de processo tradicional, a verificação contínua de processo, a validação de processo híbrida e a validação de processo continuada (CPV).

Neste trabalho iremos descrever, sobre o último método CPV (validação de processo continuada), que é o mais atual para que o Farmacêutico da área de validação precisa estar familiarizado para acompanhar a evolução das normas e resoluções que são lançadas, mas para isso é necessário entender o ciclo de vida do produto, que são divididos em três estágios:

Estágio 1 – Este estágio está descrito na fase de desenvolvimento do Projeto;

Estágio 2 – Validação para implementação do processo em escala Comercial;

Estágio 3 – Estágio de controle de Processo ou Verificação Continuada do Processo.

A definição descrita na norma IN47/2019 sobre a verificação continuada do processo é: a evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial.

Com essa definição, a mudança parece ser simples, contudo, é um novo marco para a validação de processos. Antes da RDC 301/2019 e a norma IN47/2019, muitos produtos foram desenvolvidos no processo “tentativa e erro”, onde o desenvolvimento fazia várias tentativas, tendo erro na maioria deles até conseguir acertar, então define como este o processo final. Essas tentativas de erro não precisavam ser submetidas aos órgãos sanitários, somente a que foi certa. Após a implementação da RDC 301/2019 e a norma IN47/2019, tudo mudou, uma avaliação de risco deve ser elaborada através de uma das ferramentas da Qualidade, em cada um dos estágios de vida do produto e todos os passos devem ser descrito de forma auditável. Essa informação fica clara na definição da IN47/2019 de Gerenciamento de risco, que é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão do risco durante o ciclo de vida.

Uma outra ferramenta utilizada é a *Quality by Design* (Qualidade baseada no projeto) que gerencia todos os passos para otimizar e aumentar a probabilidade de que o produto final tenha seus atributos de qualidade e as especificações como esperados. Já a IN47/2019 descreve *Quality by Design* como uma abordagem sistemática que se inicia com objetivos pré-

definidos e enfatiza o conhecimento/entendimento dos produtos, dos processos e dos controles em processos. É baseada/suportada pela ciência e pelo gerenciamento de risco da qualidade. 3135

Um dos desafios do Gerenciamento de Risco é definir quais são os atributos críticos da qualidade (ACQ), conforme definição da IN47/2019 é: propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição aprovados para garantir a qualidade desejada do produto.

Para que os atributos críticos da qualidade sejam alcançados, a Máquina de condicionamento deve atender aos parâmetros críticos de processo. A norma IN47/2019 A norma IN47/2019 descreve parâmetro crítico do processo (PCP) como: parâmetro de processo cuja variabilidade tem um impacto em um atributo crítico da qualidade e, portanto, deve ser monitorado ou controlado para garantir que o processo produza um produto com a qualidade desejada.

O PCP é um parâmetro importante definido pela validação de processo, pois eles guiarão o grupo operacional a executar o processo de maneira segura com o intuito de que o Atributo Crítico de Qualidade seja mantido. Uma frase muito famosa, que o autor é conhecido como o pai do Controle de Qualidade: Não se gerencia o que não se mede; não se mede o que não se define; não se define o que não se entende; não há sucesso no que não se gerencia (DEMING, 1989).

2.3. Holding Time

De acordo com Silva (2021): O estudo de *holding time* (tempo de espera) é requerido para indústria farmacêutica desde à RDC 17/2010 e continua sendo descrito em sua atualização, ou seja, na RDC 301/2020, porém a legislação não detalha a forma de realizar essa atividade. Se na leitura das RDCs em nenhum momento descreve esse termo, então o que esses dois termos têm em comum? O Holding Time tem como objetivo principal avaliar se existe impacto do tempo de espera entre fases de processo para o produto. Esse termo pode ser separado em três tipos diferentes:

3136

- *Process Holding Time* (Tempo de espera em processo) - Esse termo tem como objetivo avaliar a estabilidade dos produtos nas fases intermediárias de um processo antes dele ser acondicionado na embalagem primária, após eles estar protegido nos alvéolos do blisters, sua estabilidade é garantida pelo racional da estabilidade acelerada e de longa duração. Porém esse tempo está relacionado diretamente à Validação de Processo que foi abordado anteriormente e as regras dessa avaliação devem estar descritas no Plano Mestre de Validação (PMV).
- *Clean Holding Time* (Tempo de espera Limpo) – É o estudo realizado pela validação de limpeza que consiste em determinar quanto tempo um Equipamento pode ficar limpo aguardando sua utilização, devidamente armazenado em condições controladas em área limpa, sem que haja fatores externo, como por exemplo crescimento microbológico, que possam impactar na qualidade do produto.
- *Dirty Holding Time* (Tempo de espera Sujo) – É o estudo realizado pela validação de limpeza que consiste em determinar quanto tempo o Equipamento pode ficar sujo,

aguardando limpeza, sem que haja fatores externos, como por exemplo reação entre o Equipamento e o produto que dificulte a limpeza, que possa impactar na qualidade do produto.

2.4. Validação de Limpeza

Da mesma forma que estamos iniciando os tópicos da validação, segue a definição para validação de Limpeza segundo IN47/2019: é a evidência documentada de que um procedimento aprovado de limpeza remove, reprodutivamente, os resíduos de produtos anteriores, os resíduos dos agentes de limpeza e ainda reduz a carga microbiana presente nos equipamentos a um nível abaixo do cientificamente estabelecido como seguro para a contaminação dos produtos posteriores.

Além de definir o tempo de limpo e de sujo, a validação de limpeza é de extrema importância para evitar que resíduo de um produto anterior possa contaminar o produto que será processado, definindo os procedimentos necessários para que a área operacional siga e que seja possível reproduzir.

2.5. Controle de Qualidade

Conforme descrito na IN47/2019, o Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

O Laboratório de Análises Microbiológicas (LM) é a parte do controle de Qualidade que tem a função realizar análises microbiológicas de acordo com o procedimento definido, tendo como base as Boas Práticas de Laboratório. As análises são realizadas conforme a demanda da Indústria Farmacêutica. Para atender a demanda de uma das máquinas e /ou

linha de acondicionamento, essa verificação deve ser realizada nos comprimidos e nos materiais de embalagem da área primária. É realizado análises em amostras para monitoramento microbiológico ambiental na sala onde fica o Equipamentos. Em relação à água utilizada para limpeza de Equipamentos é realizada análises microbiológica e química (na água e vapor puro). Ainda para atender a demanda da linha de acondicionamento, a amostras pode ser solicitada pela validação, reclamações, estabilidade ou Desvios de um processo de acondicionamento.

O Laboratório de Análises Físico Químico (LFQ) é a parte do controle de Qualidade que tem a função realizar análises Físicas e Químicas no comprimido, demanda criada de reclamações, da atividade de estabilidade, Desvios que necessite reavaliação do acondicionamento e validação de processo de embalagem.

Para atender a demanda do Controle de Qualidade é necessário elaborar e manter atualizados os procedimentos, especificações e métodos analíticos para insumos farmacêuticos, materiais de embalagem, atividade de validação de limpeza e estudo de estabilidade. O gerenciamento das amostras é fundamental para o sucesso da análise. Para 3138 isso é necessário cumprir as normas de Boas Práticas de Fabricação e de Laboratório.

3. CQ- LABORATÓRIO DE MATERIAIS DE EMBALAGEM (LME)

Existe um setor na indústria farmacêutica que é responsável pelo controle de qualidade dos materiais de embalagem, que neste trabalho será chamado de Laboratório de Materiais de Embalagem (LME). Uma das funções deste LME é elaborar especificação técnicas para avaliar se os materiais estão dentro do especificado, mas essa mesma especificação deve levar em conta as especificações do fornecedor para definir os critérios de aprovação dos materiais através de desenho, tamanho, dimensões, arte, tonalidade padronizada, esses são exemplos de especificações que são cadastrados junto a Anvisa e devem ser reprodutivos dentro dos limites de aceitação. O material de embalagem, mesmo que o medicamento não demonstre defeito de qualidade, caso, haja uma inconsistência de informação ou falta de informação no material de embalagem que reprove o mesmo, não poderá ser comercializado, caso seja

identificado após a comercialização, pode sofrer um recolhimento de produto de mercado. Além de avaliar os lotes de materiais de Embalagem para acondicionamento se estão aptos para o uso, ou reprovadas através do plano de amostragem e critérios de aceitação pré-definidos, o LME também tem a responsabilidade de avaliar os desvios e defeitos de materiais encontrados na linha de Acondicionamento de medicamentos.

4. CQ - ESTUDO DE ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS EM BLISTERS / RESOLUÇÃO - RDC Nº318

Os critérios para a realização do Estudo de Estabilidade de comprimidos na embalagem primária em Blisters seguem o padrão descrito na resolução RDC 318/2019, no ANEXO I deste documento estão algumas definições retiradas desta mesma resolução que são importantes para entendimento dessa seção. O Estudo de Estabilidade tem a principal função de garantir que os comprimidos dentro do Blister possuem as mesmas características físicas, químicas e microbiológicas quando expostos à fatores externos, como por exemplo: temperatura, umidade e luminosidade, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, durante todo o prazo de validade do medicamento. O lote de medicamento utilizados no estudo de Estabilidade devem ter a mesma fórmula e a mesma embalagem primária em que será submetida para a Anvisa e manter as características de um lote industrial ou de um lote Piloto. É retirada uma amostra definida pelo Controle de Qualidade dividida em início, meio e fim do lote acondicionado. Para que a Indústria Farmacêutica não precise aguardar todo o tempo de validade do medicamento, pode ser realizado o Estudo de Estabilidade Acelerado, com isso os Blisters são colocados em uma condição forçada de armazenamento, afim de avaliar os comprimidos em seu interior, permanecem com as mesmas características, em um período menor de tempo, desta forma o resultado pode ser apresentado para a Anvisa e receber autorização para comercialização, mesmo com a validade menor de forma provisória. Em paralelo é realizado o estudo de Estabilidade de Longa Duração, que é determinado pelo tempo de validade ideal e final do estudo. Após a conclusão desse estudo é novamente apresentado os resultados para Anvisa e modificada a validade para o tempo normal de vida útil do medicamento. Conforme o tempo de

comercialização vai passando o estudo de estabilidade precisa continuar, para continuar o estudo garantindo que o medicamento continua com as mesmas características, para esse tipo é realizado o Estudo de Estabilidade de Acompanhamento, confirmando o prazo de validade. Para otimizar o estudo é possível através de um racional realizar um Estudo por Agrupamento, onde várias apresentações de medicamentos, com as mesmas características, podem ser analisadas de forma conjunta.

Como hipótese, imaginem que o Laboratório Farmacêutico possui um medicamento com algumas apresentações, variando de um até cinco blisters, com a elaboração de um racional é possível avaliar as apresentações extremas de um e de cinco blisters, abrangendo todas as apresentações, a desvantagem é caso um parâmetro seja reprovado, todos serão reprovados. A norma orienta também realizar uma Análise de Tendência que é uma avaliação estatística para verificar se as alterações das características do produto tendem a sair do especificado ao longo do tempo, antes que o mesmo ocorra. O estudo de Estabilidade também tem a função de auxiliar na definição das condições de armazenamento e os cuidados de conservação do medicamento na embalagem primária.

5. GARANTIA DA QUALIDADE / FERRAMENTAS DA QUALIDADE

Em relação a Garantia da Qualidade, a utilização das ferramentas de Qualidade tem sido um aliado fundamental para o gerenciamento e mitigação dos Eventos dentro da Indústria Farmacêutica. Algumas dessas ferramentas pode ser são utilizadas conforme descreve Gonçalves (2018):

No que diz respeito à qualidade dos medicamentos, a Indústria Farmacêutica tem ao seu dispor várias ferramentas de garantia de qualidade que permitem auxiliar decisões assim como definir soluções para problemas que afetam o desempenho, nomeadamente.

- Diagrama de Causa e Efeito (*Diagrama de Ishiwaka*), também designado por Espinha de Peixe, tem por base que todas as causas dão origem a um efeito e ao estudá-las pode-se solucionar o problema. A designação de Espinha de Peixe surge porque as causas convergem

para uma linha que permite a descoberta do efeito, formando uma imagem semelhante a uma espinha de peixe;

- Folhas de Verificação, permitem, de forma mais eficiente, recolher e analisar os dados, facilitando a identificação da origem dos problemas;
- Fluxograma, corresponde a uma esquematização através de símbolos de todo o processo de produção e facilita a sua compreensão;
- *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA), é uma análise de risco que prevê as possíveis falhas de forma detalhada permitindo implementar ações preventivas;
- 5W2H, é um *checklist* de atividades a desenvolver orientada para a investigação de como aumentar a produtividade do processo baseando-se em sete perguntas: *What?* (o que fazer, descreve as etapas do processo), *Why?* (o porquê da ação), *Where?* (local onde se realizará o processo), *When?* (define-se a data da execução), *Who?* (define o responsável da ação), *How?* (qual é o método) e *How much?* (a estimativa de custo);

Essas ferramentas são importantes e usualmente utilizadas dentro da Indústria Farmacêutica. Além dessas, Silva (2021) também descreve:

3141

- Matriz SWOT – É uma ferramenta de gestão mais utilizadas por empresas de Diagnósticos estratégicos, servindo como base na elaboração do Planejamento de Vendas. SWOT é a sigla em inglês para Força (Strengths), Fraquezas (Weakness), Oportunidades (Opportunities) e Ameaças (Threats);
- 5S: É uma ferramenta Básica que ajuda a identificar problemas e identificar oportunidades de melhoria. Sua proposta é diminuir o desperdício de recursos e de espaço, de forma a aumentar e eficiência operacional. As palavras que deram origem ao 5S são: Seiri (Liberação da área), Seiton (Organização), Seiso (limpeza), Seiketsu (padronização) e Shitsuke (Disciplina).

A Garantia da Qualidade também é responsável pela conformidade das informações no processo de acondicionamento, participa ativamente dos debates de eventos planejados quanto de desvio não esperados na caeia de suporte da linha. Ela é a responsável em realizar uma revisão nos dados gerados e avaliar se o processo transcorreu conforme as Boas Práticas de Fabricação dentro das Boas Práticas de Documentação.

CONCLUSÃO

Após a RDC301/2019, RDC318/2019 e a IN47/2019, houve um aumento considerável nas exigências legais para Indústria Farmacêutica, áreas como validação receberam mudanças, em que o farmacêutico não pode ficar na zona de conforme e precisa se atualizar para acompanhar as implementações regulatórias. A qualidade antes vista como diferencial, hoje é requisito básico para a empresa permanecer no mercado farmacêutico. A atuação do Farmacêutico nas áreas suportes dos sistemas de Qualidade Farmacêuticas, de forma cada vez mais técnica. O Gerenciamento de Risco realizado através de uma das Ferramenta de Qualidade é primordial para atender esse novo nível, em todos os ciclos de vida do produto e /ou estágios de validação. Produtos legados também deverão se adequar a essa nova realidade, o que permitirá que a profissão dentro da Indústria Farmacêutica fique cada vez mais robusta.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC n.º 318, de 06 de novembro de 2019**. Brasília: Diário Oficial da União, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=07/11/2019&jornal=515&pagina=97>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC n.º 301, de 21 de agosto de 2019**. Brasília: Diário Oficial da União, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=515&pagina=64&data=22/08/2019>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N.º 47, DE 21 DE AGOSTO DE 2019**. Brasília: Diário Oficial da União, 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-47-de-21-de-agosto-de-2019-211914011>>

LOUREIRO, Diogo José Cardoso. **Qualificação na indústria farmacêutica**. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. 2017. Disponível em: <<https://eg.uc.pt/bitstream/10316/82939/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Diogo%20Loureiro%202012154857.pdf>>

DEMING, W. Edwards. **O método Deming de Administração**. 5a. Ed., São Paulo: Marques Saraiva, 1989.

GONÇALVES, Ana Rita Marques et al. **Controlo de Qualidade de Medicamentos**. 2018. Tese de Doutoramento. Universidade de Coimbra. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/84535>>

MEDINA R. et al. A pré-qualificação de medicamentos: análise comparativa entre OMS e Anvisa. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 5, n. 2, p. 24-33, 2017.

PEREIRA, Diênifer; FERREIRA, Lilian. Blister Farmacêutico: A influência da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos. **Biblioteca Digital de Periódicos**. V17.n3 2016. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/48422#:~:text=Filmes%20do%20tipo%20Alumino%2FAlum%C3%ADnio,uso%20%C3%A0%20f%C3%A9rmacos%20altamente%20ens%C3%ADveis.>>

SILVA, Daniela; **Qualidade 360**: O constante movimento das práticas da qualidade, da qualificação e da validação. Editora Vita. Ed 1; São Paulo. 2021.