

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

APLICAÇÃO NO REGISTRO E PÓS REGISTRO DE MEDICAMENTOS



IPOG

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

APLICAÇÃO NO REGISTRO E PÓS REGISTRO DE MEDICAMENTOS

JOSÉ MARQUES SIMÕES JÚNIOR

Farmacêutico, Mestre em Engenharia de Materiais e Processos de Fabricação pela Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Auditor de Sistemas de Gestão da Qualidade (ISO 9001) e Medical Devices (ISO 13485) na SGS certificadora. Consultor na área fabricação, importação e distribuição de produtos sujeitos à vigilância sanitária com foco em Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Gerenciamento de Risco (GR). Diretor técnico na UCI-Farma. Docente nas disciplinas de Gestão da Qualidade e Tecnologia Farmacêutica no curso de Farmácia e no programa de Pós-Graduação das Faculdades Oswaldo Cruz em São Paulo.

CONTATOS:

11 99792 5322

simoesjr@uol.com.br

www.qualityfarma.med.br

Are you
Linked in?

3

IPOG

MÓDULO	DISCIPLINA	PROFESSOR	TITULAÇÃO	CARGA HORÁRIA
1	A concepção e a análise do Risco	José Marques Simões Junior	MESTRE	20 HORAS
2	Quality by Design (QbD) a avaliação de Risco	Humberto Zardo	MESTRE	20 HORAS
3	A validação e o controle do risco	Alessandra Tomazzini	MESTRE	20 HORAS
4	A revisão e a comunicação do Risco	Roberta Pessoa Simões	DOUTORA	20 HORAS

IPOG

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1. A CONCEPÇÃO E A ANÁLISE DO RISCO

1.1. CONCEITOS E DEFINIÇÕES

1.1.1. [O CICLO DE GESTÃO](#)

1.1.2. [O CICLO DE VIDA DO PRODUTO](#)

1.1.3. [O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO](#)

1.2. A CONCEPÇÃO

1.2.1. [O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO](#)

1.2.2. [OS EXCIPIENTES](#)

1.2.3. [AS EMBALAGENS](#)

1.2.4. [A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO](#)

1.3. A TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

1.3.1. [O ESCALONAMENTO](#)

1.3.2. [A ANÁLISE DO RISCO](#)

1.3.3. [O BIOLOTE \(ESTABILIDADE / EQUIVALÊNCIA / BIOEQUIVALÊNCIA\)](#)

1.3.4. [A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA](#)

1.4. O REGISTRO

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

2. QUALITY BY DESIGN (QbD) E A AVALIAÇÃO DE RISCO

2.1. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION
- ICH

2.2. O ICH Q10 – SISTEMA FARMACÊUTICO DA
QUALIDADE

2.3. O ICH Q9 – GERENCIAMENTO DE RISCO

2.4. O ICH Q8 – O DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

2.5. A **Tecnologia analítica de processo (Process Analytical Technology - PAT)/Qualidade por design (Quality by Design - QbD)**

2.6. A AVALIAÇÃO DO RISCO

- Decisões sobre aceitação de risco
- Avaliação do risco residual

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

3. A VALIDAÇÃO E O CONTROLE DO RISCO

3.1. CONTROLE EM PROCESSO

3.2. CONTROLE DA QUALIDADE

3.3. PLANO DE AMOSTRAGEM

3.4. VALIDAÇÃO

3.5. CONTROLE DO RISCO (DETECÇÃO)

IPOG

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

4. A REVISÃO E A COMUNICAÇÃO DO RISCO

- 4.1. A REVISÃO PERIÓDICA DO PRODUTO - RPP
- 4.2. A FARMACOVIGILÂNCIA E O RECOLHIMENTO
- 4.3. O CONTROLE DE MUDANÇAS E O HISTÓRICO DE MUDANÇAS DO PRODUTO - HMP
- 4.4. A ALTERAÇÃO DO PRODUTO E O PARECER TÉCNICO DA EMPRESA – PATE
- 4.5. A DESCONTINUAÇÃO DO PRODUTO

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1. A CONCEPÇÃO DO PRODUTO E A AVALIAÇÃO DO RISCO

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.1. CONCEITOS E DEFINIÇÕES

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.1.1. O CICLO DE GESTÃO

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

11

O CICLO DE GESTÃO

IPOG

Ciclo é uma palavra com origem no termo grego *kýklos*, que significa uma série de **fenômenos** que **se renovam continuamente**.

Não evoluímos em círculos, mas em ciclos constantes em que cada novo estágio representa uma evolução, um passo a mais, **um degrau mais alto que o anterior**.

Evolução e renovação acontecem em **forma de espiral**, e não dentro de um círculo.

Num **círculo**, tudo volta ao mesmo ponto, mas numa **espiral** o retorno ao ponto de referência se dá num outro nível, num patamar acima, **EVOLUÍDO**.



12

O CICLO DE GESTÃO

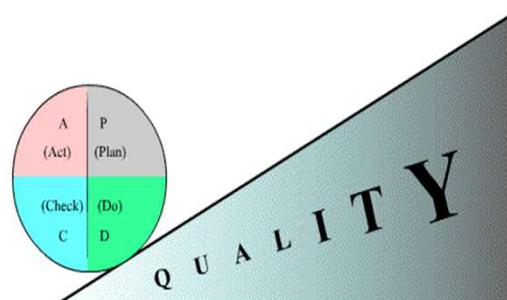
IPOG

O **ciclo de Deming** tem por princípio tornar mais claros e ágeis os processos envolvidos na execução da **gestão**, como por exemplo na gestão da qualidade, ou na gestão de projetos, ou ainda na gestão de riscos.

O ciclo começa pelo **planejamento**, em seguida a **execução** de ações planejadas. O próximo passo é **verificar** se o que foi feito estava de acordo com o planejado, constantemente e repetidamente (ciclicamente). Tomamos uma **ação** para eliminar ou ao menos mitigar defeitos no produto ou na execução de um processo.

The Deming (PDCA) Cycle

- play
- stop
- step
- rew



13

O CICLO DE GESTÃO

IPOG

Planejamento da Qualidade

-Processo de preparação para a obtenção dos objetivos, através de atividade que visam desenvolver os produtos e processos necessários para atender as necessidades dos clientes.

Controle da Qualidade

-Processo que assegura os objetivos definidos no planejamento durante as operações.

Melhoria da Qualidade

-Processo que visa elevar os resultados a novos níveis de desempenho, seja ele incremental (melhoria contínua) ou inovador (melhoria radical).



The Juran Trilogy

14

O CICLO DE GESTÃO

IPOG



A Melhoria da Qualidade é basicamente **olhar para frente**, procurando atingir níveis de desempenho, significativos e mais altos, **através da identificação e solução de problemas da qualidade**.

Melhorar a qualidade é também apresentar uma **solução inovadora**. Não existe o melhor e sim o melhor que...", ou seja, não se deve buscar "o melhor" resultado para um produto ou processo, mas se deve buscar "resultados melhores que os anteriores".

Resumindo, a melhoria da qualidade é um **processo cíclico, por isso chamamos de melhoria contínua**.

Plan

Missão: Viver

Valores: Saúde e Paz

Objetivo: Buscamos prolongar a nossa expectativa de vida

Meta: 75 anos



DO

1) Controlar os fatores de risco

- Fazendo exercícios físicos regularmente, caminhada, bicicleta, etc..
- Consumindo moderadamente álcool, açúcar e gorduras
- Não fumando
- Consumindo frutas e cereais (rico em fibras)
- Consumindo peixe (rico em ômega 3)

2) Assegurar conforto e moradia,

3) Investir em educação e lazer



CHECK

indicadores

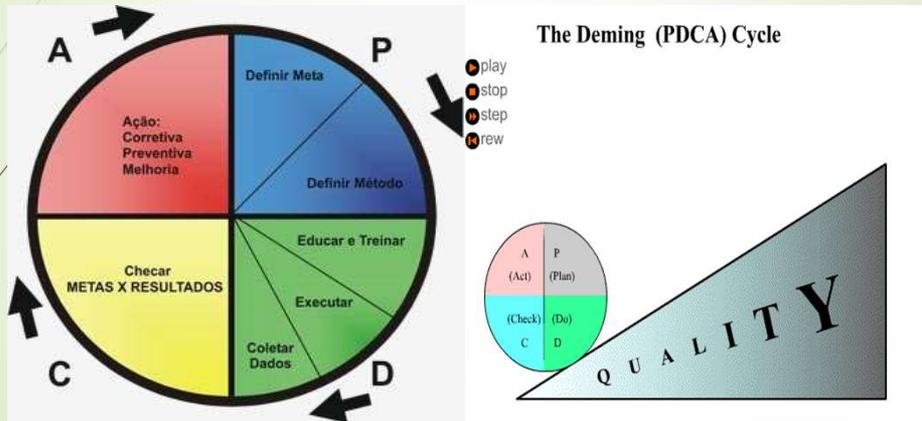
- Gordura abdominal:** ICQ (índice cintura/quadril) = **perímetro cintura (cm)/perímetro quadril (cm)**. superior a 1 para homens ou 0,8 para mulheres
- Elevação de triglicerídeos:** definida como valores maiores ou iguais a 150 mg/dL (anteriormente, considerava-se o limite de 200 mg/dL) ;
- Redução do HDL:** definido como valor abaixo de 40 mg/dL em homens, ou 50 mg/dL em mulheres ;
- Hipertensão arterial:** valores maiores ou iguais a 130 mmHg (sistólica) ou 85 mmHg (diastólica) ;
- Elevação da glicemia de jejum:** maior ou igual a 110 mg/dL .

ACTION



Antihipertensivos
Diuréticos
Insulinoterapia
Antidiabéticos orais
Antilipemiantes orais

MODELO DE GESTÃO



GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.1.2. O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

21

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Em agosto de 2002, a FDA americana – *Food and Drug Administration* – anunciou uma nova iniciativa conhecida como “GMP’s farmacêuticas para o século XXI”. O intuito não era, naturalmente, propor novas BPF’s, mas desenvolver um marco para interpretá-las de maneira mais “moderna” e “científica” e de melhorar o seu desempenho.

22

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

As guidelines da ICH* estão divididas em quatro categorias: S (Safety), E (Efficacy), M (Multidisciplinary) e Q (Quality).

Gerenciamento do Risco da Qualidade

- Expõe os conceitos e princípios do Gerenciamento de Risco;
- Descreve os procedimentos para a avaliação dos riscos;
- Propõe exemplos de aplicações.



Qualidade por Concepção (QpC) – Quality by design

- Base científica;
- Controle do produto durante o processo, em tempo real;
- Espaço de concepção (EC) – *Design Space* (DS).

Sistema Farmacêutico da Qualidade

- Gerenciamento dos Riscos e dos conhecimentos (“enablers” – “capacitores”);
- Implica a “alta direção” e define suas responsabilidades;
- Melhoria Contínua;
- Junta as etapas de desenvolvimento e de produção
- Compreende a transferência e a descontinuação e também o gerenciamento de compras de materiais e terceirização.

* *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*

23

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

O ICH Q10 descreve um modelo abrangente para um Sistema eficaz de qualidade farmacêutica, que se baseia nos conceitos de qualidade da **Organização Internacional de Padronização (ISO)**, inclui normas aplicáveis de **Boas Práticas de Fabricação (GMP)** e complementa o **ICH Q8** e **ICH Q9**.

24

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

O ICH Q10 é um modelo para um **Sistema Farmacêutico da Qualidade** que pode ser implantado ao longo dos diferentes estágios de um **ciclo de vida do produto** e deverá facilitar a **inovação e melhoria contínua** e estreitar a relação entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades de fabricação.

25

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

OBJETIVOS DO ICH Q 10

- **Atingir a realização do produto**

Estabelece, implantar e manter um sistema que permita a liberação de produtos com os **atributos de qualidade apropriados** para atender às necessidades de pacientes, profissionais de saúde, autoridades regulatórias e outros clientes internos e externos.

26

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

OBJETIVOS DO ICH Q 10

- **Estabelecer e manter um estado de controle**

Desenvolver e utilizar sistemas eficazes de **monitoramento e controle** para desempenho do processo e qualidade do produto.

O **gerenciamento de risco** pode ser útil na identificação desses sistemas.

27

IPOG

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

OBJETIVOS DO ICH Q 10

- **Facilitar a melhoria contínua**

Identificar e implantar melhorias apropriadas de qualidade do produto, redução da variabilidade, inovações e reforços do sistema farmacêutico da qualidade.

O gerenciamento de risco pode ser útil para identificar e priorizar as áreas para melhoria.

28

IPOG

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

MELHORIA CONTÍNUA

- Objetivos dos estágios do ciclo de vida;

```
graph LR; A[CONCEPÇÃO] --> B[TRANSFERÊNCIA]; B --> C[PRODUÇÃO]; C --> D[DESCONTINUAÇÃO]
```

O diagrama ilustra o ciclo de vida do produto através de quatro etapas sequenciais, cada uma representada por um retângulo marrom com o texto em branco. As etapas são: CONCEPÇÃO, TRANSFERÊNCIA, PRODUÇÃO e DESCONTINUAÇÃO. Pequenos setas cinzas apontam da esquerda para a direita entre cada etapa, indicando a progressão do ciclo.

29

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

- Desenvolvimento do princípio ativo
- Desenvolvimento da formulação
- Desenvolvimento do processo de fabricação
- Desenvolvimento do método analítico

30

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

- Transferência de novo produto durante o desenvolvimento até a fabricação
- Transferências dentro ou entre locais de fabricação e de testes de produtos comercializados.

31

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

FABRICAÇÃO COMERCIAL

- Aquisição e controle de materiais
- Provisão de instalações, utilidades e equipamentos
- Produção (incluindo embalagem e rotulagem)
- Controle e garantia da qualidade
- Liberação
- Armazenamento e distribuição.

32

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

DESCONTINUAÇÃO DO PRODUTO

- Retenção da documentação
- Retenção de amostra
- Avaliação e relato contínuo do produto.

33

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

MELHORIA CONTÍNUA

Elementos do Sistema Farmacêutico da Qualidade;

- Sistema de monitoramento do desempenho do processo e da qualidade do produto;
- Sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva;
- Sistema de gestão de alterações (mudanças).

34

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

MELHORIA CONTÍNUA

- Revisão da gestão do desempenho do processo e qualidade do produto.
- Revisão da gestão do Sistema Farmacêutico da Qualidade;
- Monitoramento de fatores internos e externos com impacto do SFQ;

35

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

MELHORIA CONTÍNUA

- Resultados da revisão e monitoramento da gestão:
- Melhorias no SFQ e processos relacionados
- Alocação ou realocação de recursos e/ou treinamento de pessoal;
- Revisões na política da qualidade e objetivos da qualidade

36

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG



37

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Os medicamentos são parte importante da atenção à saúde.

Não só salvam vidas e promovem a saúde, como previnem epidemias e doenças.

Mas você já parou para pensar sobre isso?

Qual é a necessidade do cliente no uso de um medicamento?

38

SEGURANÇA

EFICÁCIA

QUALIDADE

Ele espera uma garantia de **benefício terapêutico**, ou seja, que no momento do uso ele tenha **ação farmacológica preservada** e **perfil toxicológico seguro**.



39

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

DEFINIÇÕES DE QUALIDADE

Existem várias definições de qualidade mas três delas tem focos diferentes:

Definição focada no processo de fabricação: A qualidade é a ausência de defeitos ou desvios. A variação é inerente ao processo e por isso deve estar sob controle.

Definição focada no usuário: A qualidade consiste nas características do produto que satisfazem as necessidades do cliente.

Definição focada no produto: A qualidade é constituída de **características ou atributos** inerentes ao produto e devem atender requisitos especificados.



40

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

No quadro abaixo podemos ver exemplos de características e especificações.

CARACTERÍSTICAS	REQUISITOS ESPECIFICADOS
Resistência física	Dureza e friabilidade
Uniformidade	Teor e peso médio
Estabilidade	Pureza
Biodisponibilidade	Desintegração e dissolução

41

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Inúmeras são as variáveis que podem modificar as características de um medicamento. Todas devem ser consideradas, mas algumas devem ser rigorosamente monitoradas para obtenção de resultados confiáveis.

Vários dos fatores mencionados a seguir são interdependentes, o que faz com que sua análise seja bastante complexa.

42

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

RELACIONADOS COM O FÁRMACO E FORMULAÇÃO:

- Solubilidade
- Tamanho de partícula
- Natureza química
- Forma farmacêutica
- Excipientes

TECNOLOGIA DE FABRICAÇÃO:

- Equipamentos
- Etapas
- Parâmetros

CONDIÇÕES DE ESTOCAGEM:

43

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Relacionados com o fármaco e formulação:

- **Solubilidade:** é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto. **É o fator que mais afeta a velocidade de dissolução.**

Pode ser determinada por meio da adição de um excesso de fármaco ao meio, seguido de agitação, filtração e quantificação do fármaco dissolvido

44

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Tamanho de partícula: um fármaco dissolverá mais rápido quanto maior for a sua área de superfície, ou seja, quanto **menor for o tamanho de suas partículas.**

Por essa razão, muitos fármacos se encontram **micronizados**, de forma a facilitar a sua dissolução e, conseqüentemente, sua absorção. Entretanto, existem alguns casos em que a diminuição do tamanho das partículas não apresenta vantagens para a absorção.

45

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Nos casos em que há degradação do fármaco nos líquidos gástricos, a redução do tamanho das partículas é contra-indicada.

Outros fatores que também exercem influência na área de superfície são a forma da partícula e sua densidade

46

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Natureza química: estado amorfo, cristalino e a existência de polimorfos (cristais com arranjos espaciais diferenciados que apresentam diferentes propriedades físicas) são alguns dos fatores a se considerar.

Geralmente, substâncias amorfas são mais solúveis que as cristalinas, assim com substâncias anidras são mais solúveis que as hidratadas do mesmo fármaco

47

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

A formação de sais (principalmente sódicos e potássicos) é um recurso muito utilizado para aumentar a solubilidade de um ácido fraco. O mesmo acontece com sais ácidos de bases fracas, mas também é possível a formação de um sal pouco solúvel.

A formação de ésteres geralmente leva a uma redução na dissolução.

Outro fator a ser considerado é a presença de impurezas.

48

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Forma farmacêutica:

cápsulas de gelatina, de modo geral, rompem-se rapidamente expondo seu conteúdo aos líquidos do TGI, mas a tecnologia de fabricação e os diluentes presentes na formulação podem fazer com que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o esperado.

49

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Forma farmacêutica:

A dissolução de comprimidos depende, primariamente, da desintegração do comprimidos e dos grânulos (para aqueles comprimidos que desintegram). Comprimidos revestidos, sejam eles de revestimento entérico ou não, devem ter o revestimento rompido antes que possam sofrer desintegração.

50

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Excipientes:

praticamente todos os excipientes envolvidos na formulação exercem alguma influência na dissolução, seja ela negativa ou positiva. Lubrificantes insolúveis, por exemplo, retardam o processo de dissolução, assim como a **utilização de goma na granulação úmida** (conforme aumenta a concentração utilizada, diminui a dissolução).

51

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Já o aumento da concentração de amido que atua como diluente e desintegrante, tende a facilitar a dissolução. Os diluentes, na realidade, podem aumentar ou diminuir a taxa de absorção conforme suas próprias características físico-químicas. A utilização de polímeros hidrossolúveis e gelatina como ligantes tem mostrado um aumento nas taxas de dissolução de fármacos pouco solúveis. Um outro fator a ser considerado é a adsorção do fármaco a componentes da formulação.

52

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Tecnologia de fabricação:

Mudanças nos perfis de dissolução são menos prováveis de ocorrer em comprimidos fabricados por compressão direta do que os obtidos por processos de granulação.

O tipo de granulação utilizada, **via seca ou via úmida** tem impacto significativo na dissolução.

53

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

De modo geral, a **granulação úmida favorece a dissolução de fármaco pouco solúveis** por conferir a eles características mais hidrofílicas.

Há relatos, por exemplo, em que foi possível aumentar a solubilidade de compostos pouco solúveis utilizando a técnica de **spray-drying** para aplicar uma solução diluída de solvente ao fármaco contendo desintegrantes adequados.

54

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

A **força de compressão** é uma variável complexa que pode afetar a dissolução de diferentes formas.

55

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

O grau em que os produtos podem ser afetados pela estocagem depende dos componentes da formulação. Um dos principais fatores que afetam a dissolução de produtos estocados é a umidade presente antes da compactação e a sensibilidade dos excipientes a ela

56

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

Condições de estocagem: durante a estocagem o produto pode passar por mudanças nas suas características físico-químicas que podem, de alguma forma, afetar o seu desempenho in vitro e in vivo.

Por isso é importante que o produto seja mantido nas condições indicadas pelo fabricante.

57

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

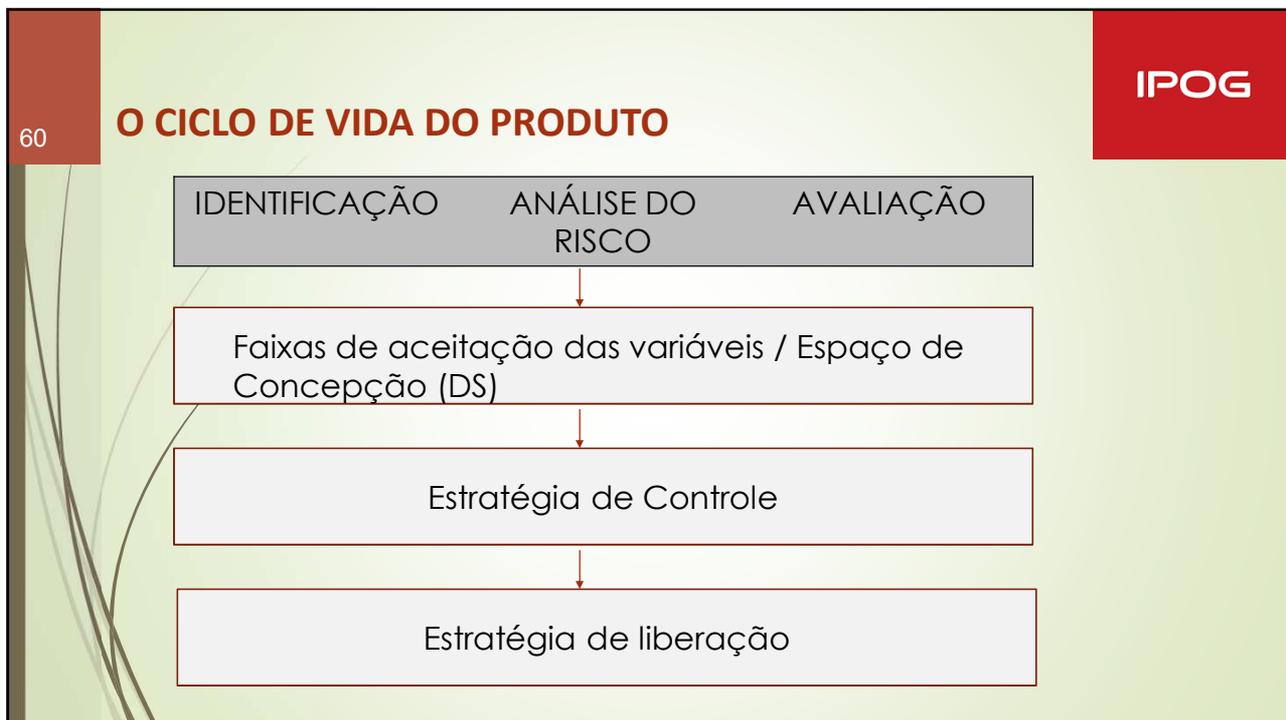
O guia ICH Q8 aborda, entre diversos conceitos, o **Gerenciamento do Ciclo de vida do produto**, que trata da **Revisão Periódica do Produto** e do procedimento para garantir seu funcionamento conforme estabelecido no **projeto**, de modo a cumprir com os seus **atributos da qualidade**.

58

O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

IPOG

O ICH Q8 trata dos aspectos da qualidade já no desenvolvimento do produto, ao abordar a importância de determinar e avaliar corretamente as especificações e os **Atributos Críticos da Qualidade (ACQ's)** dos insumos farmacêuticos e dos medicamentos.





GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.1.3. O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

64

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

O não cumprimento desses **atributos** pode ocasionar sérias implicações à saúde pública. O risco sanitário é a propriedade que tem uma atividade, serviço ou substância, de produzir efeitos nocivos ou prejudiciais à saúde humana. Risco sanitário agrega o elemento de "**potencial dano à saúde**" e, conseqüentemente, a possibilidade de que um **perigo** venha causar um evento adverso.

Mas, de novo, você já parou para pensar sobre isso? Qual é o **risco** que o usuário de medicamento aceitaria? Para responder essa questão, você deve estar pensando em duas situações: Qual a **probabilidade** do medicamento causar um dano? Qual seria a **severidade** deste dano à minha saúde?

Então estamos falando em **RISCO X BENEFÍCIO**.

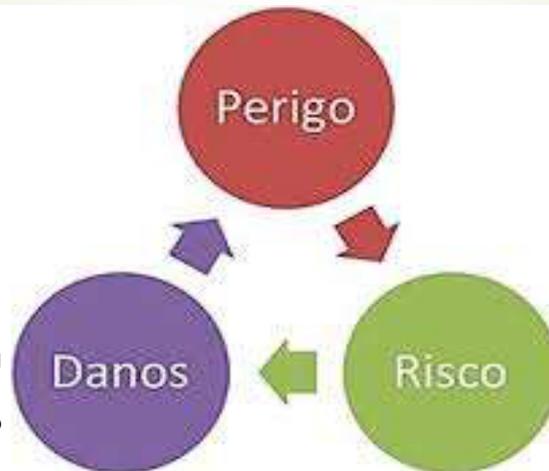
65

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

É a exposição relativa a um risco, que favorece a sua materialização em danos.

Consequência potencial ou real na segurança e/ou na eficácia relativos ao evento perigoso



É a avaliação do perigo, associando-se à probabilidade da ocorrência de um dano e a gravidade das suas consequências.

66

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

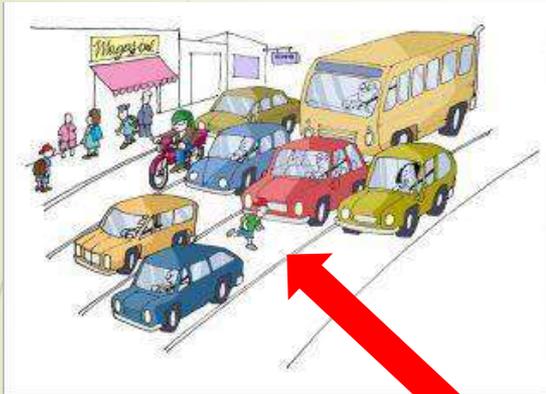
IPOG



67

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG



68

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

O risco possui, reconhecidamente, 2 componentes:



A **PROBABILIDADE**
de ocorrência, e



O **IMPACTO**

dessa ocorrência, ou seja,
sua severidade

69

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG



SEVERIDADE		
IMPACTO CATASTRÓFICO	O PERIGO PODE CAUSAR MORTE OU INVALIDEZ PERMANENTE	5
IMPACTO PERIGOSO	O PERIGO PODE CAUSAR INVALIDEZ TEMPORÁRIA	4
GRANDE IMPACTO	O PERIGO PODE CAUSAR AGRAVO À SAÚDE	3
PEQUENO IMPACTO	O PERIGO NÃO PODE CAUSAR AGRAVO À SAÚDE	2
IMPACTO INSIGNIFICANTE	NÃO É CONSIDERADO UM EVENTO PERIGOSO	1

70

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG



Probabilidade de incorrência em risco	Frequência observada/esperada	Classe
Muito Alta: incorrência em risco praticamente inevitável	>10%	A
Alta: incorrência em risco freqüente	2,5 a 10%	B
Moderada: incorrência em risco ocasional	0,5 a 2,5%	C
Baixa: relativamente pouca incorrência em risco	0,05 a 0,5%	D
Remota: incorrência em risco improvável	Até 0,05%	E

71

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

Probabilidade	Consequências				
	Insignificante	Menor	Moderado	Maior	Catastrófico
	1	2	3	4	5
A (Quase certo)	H	H	E	E	E
B (Provável)	M	H	H	E	E
C (Possível)	L	M	H	E	E
D (Improvável)	L	L	M	H	E
E (Raro)	L	L	M	H	H

72

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

Gerenciamento do risco	Índice de avaliação do risco	Critério sugerido
 <p>Região intolerável</p>	<p>5A, 5B, 5C, 4A, 4B, 3A</p>	<p>Inaceitável sob as circunstâncias existentes</p>
<p>Região tolerável</p>	<p>5D, 5E, 4C, 4D, 4E, 3B, 3C, 3D 2A, 2B, 2C</p>	<p>Aceitável com mitigação do risco. Pode requerer uma decisão da direção.</p>
<p>Região aceitável</p>	<p>3E, 2D, 2E, 1A, 1B 1C, 1D, 1E</p>	<p>Aceitável</p>

73

IPOG

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

➔ O nível de risco pode ser diminuído:

- 1) reduzindo a gravidade das possíveis consequências,
- 2) reduzindo a probabilidade de que ocorra ou
- 3) reduzindo a exposição a esse risco.

74

IPOG

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO



RISCO ACEITÁVEL – A ação reduz a probabilidade
(CONTROLE DO RISCO)

75

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

AVISO
QUEBRA-MOLAS
NA PISTA,
DEVAGAR

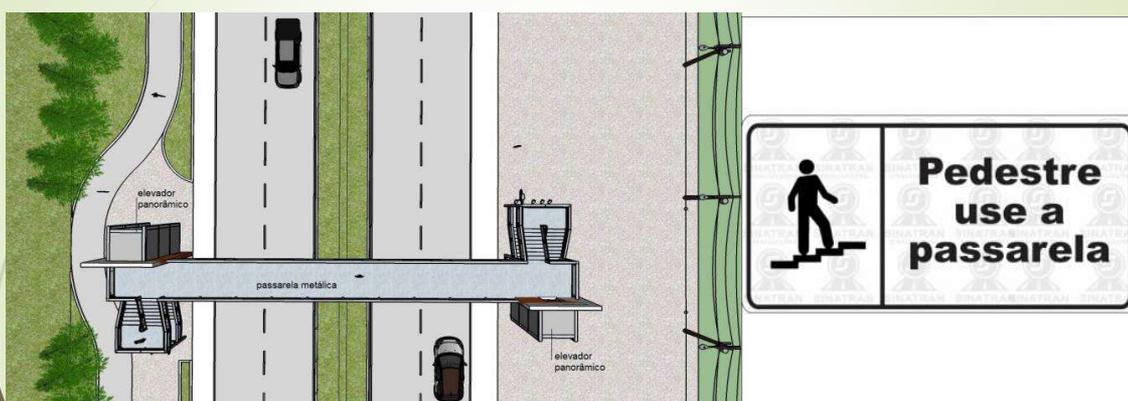


RISCO TOLERÁVEL – A ação reduz a gravidade da consequência
(TRANSFERÊNCIA DO RISCO)

76

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG



RISCO INTOLERÁVEL – A ação evita a exposição e elimina o risco
(MITIGAÇÃO DO RISCO)

77

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG

O ICH Q9 - Gerenciamento de Risco

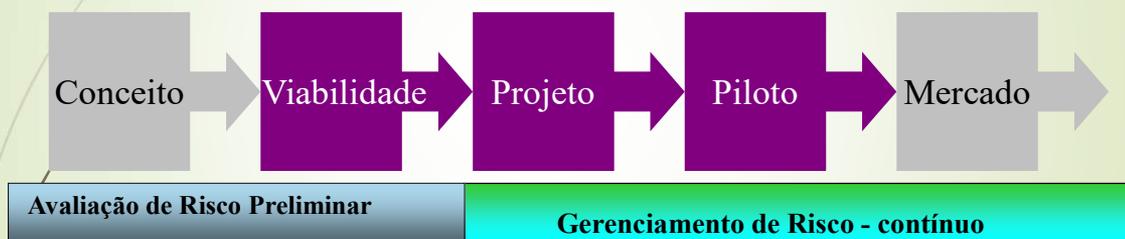
Cada fabricante deve estabelecer e manter um **processo contínuo de gerenciamento de risco** que envolva **todo o ciclo de vida do produto da concepção à sua descontinuação**, para **identificar os perigos associados, estimar e avaliar os riscos envolvidos, controlá-los e monitorar a efetividade dos controles estabelecidos**.



78

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG



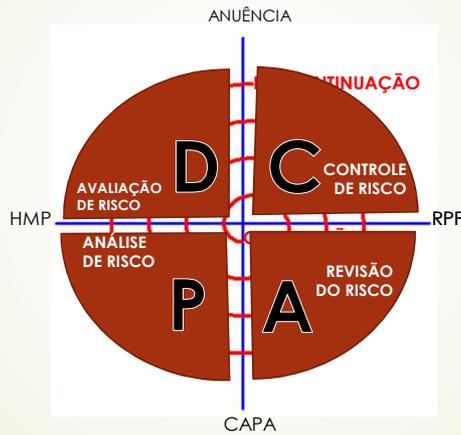
79



80

O CICLO DE GERENCIAMENTO DE RISCO

IPOG



1. A CONCEPÇÃO DO PRODUTO E A AVALIAÇÃO DO RISCO

1.2. A CONCEPÇÃO

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br



83

A CONCEPÇÃO

IPOG

A pré-formulação pode ser definida como uma investigação das propriedades dos **insumos farmacêuticos ativos**.

No entanto, os IFA's são raramente administrados sozinhos, e sim como parte de uma formulação em combinação com vários **excipientes com função farmacêutica variada e especializada**.

84

A CONCEPÇÃO

IPOG

Previamente as realizações dos experimentos de formulação para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos novos, é necessário fazer uma avaliação minuciosa das características do insumo farmacêutico (ativo e excipientes) e das influências destas características **que impactam na qualidade do medicamento final** a ser desenvolvido, na formulação e na via de administração do fármaco analisado.

85

A CONCEPÇÃO

IPOG

Os estudos de pré-formulação visam melhorar o entendimento do comportamento do fármaco e do medicamento final objetivando o desenvolvimento de formulações mais **eficazes e seguras** e que se apresentem **estáveis** do ponto de vista físico-químico, **viáveis** do ponto de vista tecnológico, com a probabilidade de apresentar excelente **biodisponibilidade**.



86

A CONCEPÇÃO

IPOG

O estudo de compatibilidade fármaco-excipiente é importante para o conhecimento de interações físicas e químicas entre fármacos e excipientes que podem influenciar a **natureza química, a estabilidade, a solubilidade e a absorção in vivo do fármaco** e a **segurança, a eficácia e a estabilidade do medicamento**.

87

IPOG

A CONCEPÇÃO

Para o desenvolvimento dos medicamentos genéricos, são imprescindíveis as análises das características dos componentes da formulação, já que estes podem apresentar **formulação e processo de fabricação diferentes** do medicamento referência, **devido à grande variedade de equipamentos e fornecedores de matérias-primas existentes**.

88

IPOG

A CONCEPÇÃO

Entretanto, essas diferenças não podem comprometer o ensaio de bioequivalência entre o produto genérico e o referência, ensaio, este, que garante a intercambialidade dos dois tipos de medicamentos.

A **seleção dos fornecedores** de insumo ativo e dos excipientes deverá ser criteriosa, para evitar compostos com impurezas e garantir que se reduza a probabilidade de formação de **produtos de degradação** .

89

A CONCEPÇÃO

IPOG

O desenvolvimento da formulação se refere ao estudo de obtenção das diferentes **formas farmacêuticas de administração**.



90

A CONCEPÇÃO

IPOG

Constitui as seguintes atividades:

- a) Testes de bancada;
- b) Definição de fórmula e formulação básica para teste piloto;
- c) Delineamento de experimentos;
- d) Estabelecimento de especificações;
- e) Desenvolvimento de metodologia analítica do produto;
- f) Desenvolvimento de embalagem primária;

91

A CONCEPÇÃO

IPOG

- g) Desenvolvimento de embalagem secundária;
- h) Estudos de estabilidade
- i) Preparação de amostras de medicamento para ensaios de biodisponibilidade/bioequivalência;
- j) Produção industrial de medicamentos, qualificação e validação de processos

92

A CONCEPÇÃO

IPOG

Cápsulas Comprimidos Granulados Óvulos etc	SÓLIDAS	Estado Físico	Via de administração	ORAL	
				TÓPICA	Dérmica Nasal Sublingual Ocular
					INJETÁVEL
VAGINAL					
ANAL					
Supositórios Cremes Pomadas etc	SEMI-SÓLIDAS				
Soluções Xaropes Suspensões etc	LÍQUIDAS			PULMONAR	

As formas farmacêuticas podem ser classificadas segundo o estado físico e a via de administração.

93

A CONCEPÇÃO

IPOG

As formas farmacêuticas sólidas orais, após serem administradas no organismo humano, devem liberar seu princípio ativo através dos processos de **desintegração e dissolução**, caracterizando a fase farmacêutica de ação dos fármacos, tornando-o disponível, em quantidade suficiente, para ser absorvido.

Caso sua solubilidade seja dependente do pH do meio, ele pode se dissolver no estômago ou no intestino.

94

A CONCEPÇÃO

IPOG

Vias de administração oral

Fase Biofarmacêutica



95

A CONCEPÇÃO

IPOG

Antes da dissolução do fármaco terá que ocorrer a **desagregação do comprimido** em pequenas partículas, ou grânulos, um processo conhecido como **desintegração**. Como a dissolução de um fármaco a partir de um comprimido fragmentado controla, parcialmente ou totalmente, a concentração de um fármaco no sangue, o teste de desintegração é usado como guia para otimização de uma fórmula e como controle de processo, assegurando a uniformidade entre lotes

96

A CONCEPÇÃO

IPOG

Inúmeros fatores, dentre os quais, **o meio reacional** (pH, temperatura, agitação, presença de adsorventes e tensão superficial), **características do fármaco** (estrutura química, solubilidade, área superficial, porosidade e polimorfismo) e **fatores relacionados com a formulação** (tecnologia de fabricação e excipientes) podem influenciar na cinética de dissolução dos medicamentos.



97

A CONCEPÇÃO

IPOG

A taxa de dissolução depende das mudanças no tamanho de partícula ou de área de superfície durante o processo de compressão.

O comportamento da dissolução frente a comprimidos produzidos utilizando diferentes forças de compressão varia conforme a formulação e as características de seus componentes.

98

A CONCEPÇÃO

IPOG

Portanto, é relevante a investigação destas **variáveis** uma vez que podem interferir nos processos de **desintegração e dissolução** de formas farmacêuticas sólidas orais, prejudicando desta forma, o grau de absorção da droga e, conseqüentemente, sua eficácia terapêutica.

A biodisponibilidade dos fármacos via oral é influenciada por diversos fatores, principalmente **solubilidade** e **permeabilidade**.

99

A CONCEPÇÃO

IPOG

A solubilidade de um fármaco pode ser determinada através da sua dissolução em meio aquoso. Este fenômeno é importante pois é condicionante para se ter **absorção sistêmica**.

Para que um fármaco se solubilize e possa ser absorvido, inicialmente deve ocorrer a desintegração da forma farmacêutica sólida em pequenas partículas contendo **os fármacos e excipientes**.

100

A CONCEPÇÃO

IPOG

A **velocidade de dissolução** pode ser o fator limitador da absorção, pois a solubilização no meio é condição essencial para a ocorrência do processo.

A molécula de um fármaco deve ter hidrossolubilidade suficiente para se dissolver nos líquidos do local de absorção do organismo.

101

A CONCEPÇÃO

IPOG

Quando a velocidade de dissolução de um fármaco no organismo é o fator limitante, tudo que a afeta influenciará também a absorção, conseqüentemente a velocidade de dissolução poderá alterar o início, a intensidade e a duração da resposta, além de controlar a **biodisponibilidade**.

Se a solubilidade de um fármaco for menor que a desejada, é preciso considerar seu aprimoramento, através da adição ou substituição de excipientes que aumentem a solubilidade.

102

A CONCEPÇÃO

IPOG

A **permeabilidade** dos fármacos é baseada diretamente na extensão da absorção intestinal em humanos ou indiretamente, por medidas de taxas de transferências de massa através da membrana intestinal humana, sendo definida teoricamente como a permeabilidade efetiva do fármaco na parede do jejuno.

103

A CONCEPÇÃO

IPOG

Quando se administra por via oral, as formas farmacêuticas são inicialmente deglutidas, ocorrendo pouca absorção até que o fármaco alcance o intestino delgado.

104

A CONCEPÇÃO

IPOG

O **processo de absorção** do fármaco está relacionado com a **permeabilidade** do mesmo através das membranas biológicas, sendo esta portanto influenciada por **características físico-químicas** como a sua lipossolubilidade.

Fármacos de alta permeabilidade são geralmente aqueles estáveis nas condições do trato gastrintestinal e que apresentam **biodisponibilidade absoluta maior que 90%**, ou aqueles para os quais essa propriedade foi determinada experimentalmente

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.2.1 O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO - IFA

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

106

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A garantia da **eficácia e segurança** de medicamentos envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de insumos e especialidades visando atingir os requisitos mínimos de qualidade que devem atender às especificações preconizadas na Farmacopeia Brasileira e demais farmacopeias acreditadas no Brasil por meio da **Resolução RDC nº 37 de 6 de julho de 2009** que trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no controle de qualidade de **insumos e especialidades farmacêuticas**.

107

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Na ausência da monografia na Farmacopéia Brasileira, é possível utilizar a monografia oficial presente na última edição de alguma das seguintes farmacopéias:

Farmacopéia Alemã, Farmacopéia Americana,
Farmacopéia Argentina, Farmacopéia Britânica,
Farmacopéia Européia, Farmacopéia Francesa,
Farmacopéia Internacional, Farmacopéia Japonesa,
Farmacopéia Mexicana, Farmacopéia Portuguesa

108

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Os órgãos regulatórios internacionais (FDA, EMA, WHO) e a ANVISA tem focado suas ações e regulamentações no sentido de estabelecer regras que garantam a qualidade dos IFA's com normativas que alcançam não somente os fornecedores e fabricantes de IFA's mas também colocam os fabricantes de produtos farmacêuticos como co-responsáveis pela qualidade do insumo através da qualificação dos fabricantes/fornecedores garantindo assim a qualidade do IFA.

109

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

No Brasil, toda empresa que fabrica, distribui, importa, exporta e armazena insumos farmacêuticos ativos deve cadastrá-los na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – atendendo assim ao que está determinado na **Resolução RDC nº 30/2008** sendo considerada infração sanitária a inobservância do disposto nessa resolução.

RESOLUÇÃO-RDC No- 57, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009 Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências.

110

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A forma de obtenção do fármaco por **meio de síntese, extração, fermentação/ biotecnologia ou semi-síntese** é outra informação relevante para que o produto possa ser cadastrado no país para fins farmacêuticos.

111

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

São necessários alguns dados técnicos do insumo farmacêutico ativo isolado tais como: **forma física; grau mínimo de pureza; validade do insumo segundo estudos de estabilidade realizados conforme determina a literatura internacional; indicação de centros quirais do fármaco; a pureza ótica; estado sólido cristalino ou amorfo; os polimorfismos; grau de hidratação; condições de conservação e indicação da farmacopeia** na qual o insumo possui sua especificação.

112



Propriedades dos materiais e principais características que influenciam a estrutura da própria partícula, a mistura de materiais e a formulação

113 **O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO** IPOG

Principais parâmetros a serem avaliados:

Estabilidade Térmica, Pureza e Composição Química	Cristalinidade
Morfologia	Molhabilidade;
Estereoisômeros/Enantiômeros	Compressibilidade
Tamanho de partícula;	Parâmetros que afetam a absorção (coeficiente de partição, constante de ionização e permeabilidade);
Escoamento (Fluidez)	Solubilidade; Dissolução;
	Compatibilidade

114 **O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO** IPOG

Estabilidade Térmica, Pureza e Composição Química

Para verificar a estabilidade térmica, pureza e composição de um material sólido podem ser utilizadas diversas técnicas, dentre estas:

- análise térmica (calorimetria exploratória diferencial – DSC e termogravimetria – TG)
- espectroscopia de infravermelho.

115

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Perfil de Impurezas

Impurezas podem ser classificadas nas seguintes categorias:

Impurezas orgânicas: podem surgir durante o processo de fabricação e/ou armazenagem da substância.

Impurezas inorgânicas: podem resultar do processo de fabricação

116

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Perfil de Impurezas

Produtos de degradação/decomposição

Uma molécula que resulta de uma mistura química no intermediário ou no próprio insumo farmacêutico.

Principais causas

- Processo de fabricação do fármaco;
- No armazenamento (efeitos da luz, temperatura, umidade) e transporte;
- Interação do fármaco com o excipiente e/ou contato com a embalagem primária.

117

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Perfil de Impurezas

Testes indicativos de estabilidade

São os métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância.

118

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Perfil de Impurezas

Solventes residuais

Os solventes são líquidos inorgânicos ou orgânicos usados como veículos para a preparação de soluções ou suspensões na síntese de uma substância.

São geralmente de toxicidade conhecida, a seleção de controles adequada é facilmente realizada (ICH Q3C).

119

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Perfil de Impurezas

As normas brasileiras, em comum acordo com guias internacionais ex. ICH Q3C, determinam que o uso e a necessidade do uso de solventes com alta toxicidade devem ser indicados claramente.

O solvente deve ter sua composição química estabelecida e propriedades químicas e físicas determinadas.

120

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Perfil de Impurezas

De acordo com a Nota Técnica conjunta 01/2016 –
22 de abril de 2016

Misturas de solventes não constantes podem ser unicamente utilizadas na manufatura de fármacos em estágios iniciais da síntese, seguidas de etapas de síntese e purificação (onde não haja o uso de mistura de solventes).

121

DMF

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Seletividade e especificidade do método

É a capacidade do método reconhecer o composto de interesse na presença de outras substâncias.

Avaliar a interferência da solução diluente, fase móvel, placebo, amostra, padrão de referência e amostras estressadas.

122

DMF

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Pureza de Pico

Comprovação da pureza cromatográfica dos picos dos ativos/ impurezas nos cromatogramas.

Confirmação da especificidade da metodologia analítica para o doseamento do ativo/impurezas ao longo do estudo de estabilidade.

- Detector DAD - ferramenta

123

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Morfologia

A identificação da morfologia permite supor o comportamento do fármaco em relação a sua velocidade de dissolução e a velocidade e extensão de absorção in vivo. As **partículas amorfas** apresentam uma rápida velocidade de dissolução por serem altamente solúveis, pois apresentam alta energia e uma maior mobilidade molecular quando comparadas as partículas com formato definido (cristalinas) que apresentam uma velocidade de dissolução menor.

124

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A variação da morfologia e tamanho das partículas de um fármaco pode ser relacionada com problemas no processo de desenvolvimento farmacotécnico, pois possíveis modificações da estrutura das partículas podem indicar alterações na velocidade de dissolução in vitro e absorção in vivo, além de modificações polimórficas, caso o fármaco apresente **polimorfismo**.

125

DMF

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

POLIMORFISMO

Pode ocasionar desvios de qualidade durante o processo produtivo e influenciar o desempenho dos medicamentos porque altera as propriedades físico químicas.

O polimorfismo é definido como a habilidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes.

Por conseqüência, cada polimorfo é uma fase cristalina distinta.

126

DMF

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

POLIMORFISMO

É muito importante durante o processo de pré-formulação pesquisar a presença de polimorfos.

Embora com composições químicas idênticas, os polimorfos apresentam propriedades físico-químicas distintas como solubilidade, taxas de dissolução, estabilidade química, cor e ponto de fusão.

127

DMF

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

POLIMORFISMO

Embora um fármaco possa coexistir em duas ou mais formas polimórficas ou fases cristalinas, somente uma delas é a forma termodinamicamente estável a uma dada temperatura e pressão. Em geral, a forma mais estável exibe maior ponto de fusão, menor solubilidade e máxima estabilidade química.

IMPORTANTE avaliar no DMF se o fabricante controla polimorfos no recebimento e na estabilidade.

128

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

A microscopia eletrônica de varredura permite identificar a morfologia e elementos químicos de amostras sólidas, além de identificar possíveis formas polimórficas que apresentam formas cristalinas distintas que interferem nas propriedades físicas do fármaco. Além disso, é utilizada para analisar o tamanho de partícula de um fármaco.

129

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Estereoisômeros/enantiômeros

Os enantiômeros são moléculas que são imagens no espelho uma da outra e não são sobreponíveis.

Apresentam os mesmos: ponto de fusão e ebulição, espectro (UV, IV, RMN, EM) e mesmo peso molecular.

Apresentam diferentes desvios de plano de luz polarizada.

Os diastereoisômeros são estereoisômeros cujas moléculas não são imagens especulares uma das outras.

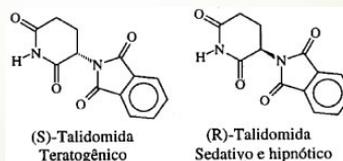
130

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Exemplo: TALIDOMIDA

Possui enantiômeros com propriedades distintas – uma que ajuda no controle de enjoos e mal-estar e outra teratogênica, ou seja, que ocasiona malformações no feto (causou certa polêmica por ser usada em medicamento). Ao ser metabolizada no organismo é transformada em seu estereoisômero (S) que é teratogênico.



131

DMF

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Normalmente, apenas uma forma de imagem especular de uma droga fornece o efeito desejado.

A outra forma é geralmente inativa, menos ativa, ou mais nociva a saúde provocando efeitos colaterais sérios ou toxicidade.

Uma forma especular de uma molécula quiral pode ter um determinado sabor ou odor, enquanto a sua imagem especular tem um sabor e odor completamente diferente.

IMPORTANTE verificar se o fabricante declara a presença de quiralidade.

132

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Tamanho de Partícula

Para a determinação do tamanho de partícula de um material podem ser utilizadas diversas técnicas, dentre estas: o ensaio de tamisação (técnica mais grosseira) e o ensaio de espalhamento de luz laser (técnica mais refinada e mais sensível).

133

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

O ensaio de tamisação consiste em analisar a distribuição granulométrica através da passagem ou não da amostra em tamises de diferentes aberturas. Os tamises são escolhidos e organizados de acordo com a abertura do diâmetro da malha (do maior para o menor).

Após a pesagem da amostra, a sequência de tamises é colocada em um equipamento que realiza movimentos vibratórios promovendo a separação do material por tamanho de partícula.

134

IPOG

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Classificação do pó	Descrição
Grosso	Apresenta partículas que passam em sua totalidade pelo tamis de malha 1,70 mm e apresenta, no máximo, 40% das partículas que passam pelo tamis de malha de 355 μm .
Moderadamente grosso	Apresenta partículas que passam em sua totalidade pelo tamis de malha 710 μm e apresenta, no máximo, 40% das partículas que passam pelo tamis de malha de 250 μm .
Semifino	Apresenta partículas que passam em sua totalidade pelo tamis de malha 355 μm e apresenta, no máximo, 40% das partículas que passam pelo tamis de malha de 180 μm .
Fino	Apresenta partículas que passam em sua totalidade pelo tamis de malha 180 μm .
Finíssimo	Apresenta partículas que passam em sua totalidade pelo tamis de malha 125 μm .

135

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Já o espalhamento de luz laser é uma técnica de avaliação de tamanho de partícula que consiste em realizar uma dispersão das partículas de um pó em um meio líquido e essa suspensão é colocada no equipamento. A dispersão de luz das partículas é realizada em um ângulo inversamente proporcional ao tamanho das partículas.

A intensidade angular da luz dispersada é, então, medida por uma série de detectores fotossensíveis. Podem ser utilizadas duas técnicas para análise dos resultados: a de Mie e a de Fraunhofer

136

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A distribuição do tamanho de partícula de um fármaco influencia várias características físico-químicas, como:

- taxa de dissolução,
- biodisponibilidade,
- uniformidade de conteúdo,
- estabilidade.

Além disso, as propriedades de fluxo e razão de sedimentação do pó também são fatores relacionados ao tamanho de partícula

137

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Partículas muito grandes apresentam uma velocidade de dissolução menor que partículas menores, sendo a redução do tamanho de partícula uma forma de melhorar o perfil e velocidade de dissolução de um fármaco e melhorar o perfil de absorção deste in vivo por aumentar a superfície de contato do fármaco com o meio de dissolução

138

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Um dos principais desafios farmacotécnicos em indústrias farmacêuticas é o desenvolvimento de formulações contendo fármacos de baixa solubilidade em água e o melhoramento das taxas de dissolução destes fármacos.

Os fármacos que apresentam baixa solubilidade em água apresentam baixa biodisponibilidade por via oral e precisam ter sua taxa de dissolução melhorada.

139

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Para melhorar a taxa de dissolução da matéria prima podem ser utilizados diversos métodos, como: **micronização, dispersão sólida, deposição de solvente, dentre outros.**

Além disso, para realizar os testes de dissolução deste grupo de fármacos é necessário preparar um meio de dissolução que promova a dissolução do fármaco analisado. Neste caso, o meio de dissolução pode ser preparado com o uso de substâncias surfactantes, co-solventes ou alterações de pH para fármacos ionizáveis

140

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A **dissolução de um produto** pode ser afetada por vários fatores, como o estado físico da formulação, a natureza dos excipientes, o revestimento do comprimido e o **tamanho de partículas.**

Este último é um parâmetro físico determinante no perfil de dissolução, já que a taxa de dissolução é diretamente proporcional à área superficial de um IFA.

141

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Dissolução

A dissolução de um sólido em um meio líquido ocorre por meio de uma etapa interfacial (liberação das moléculas do soluto) e uma etapa de difusão do soluto dissolvido através das camadas limítrofes presentes na interface sólido-líquido

142

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Esta propriedade é importante porque fornece informações sobre a velocidade e extensão de liberação do fármaco in vivo.

A dissolução é utilizada para verificar a qualidade do produto e a biodisponibilidade do fármaco, ajudar na escolha de excipientes e do desenvolvimento do processo de fabricação, auxiliar modificações pós-registro e promover estudos de correlação in vitro-in vivo

143

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

O principal parâmetro que influencia diretamente a velocidade de dissolução é o tamanho de partícula.

Com a diminuição do tamanho de partícula de um fármaco, ocorre um aumento da área superficial deste e, conseqüentemente, ocorre um aumento da taxa de dissolução do fármaco analisado

144

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Fluidez

A fluidez de um pó é um parâmetro importante para o processo de desenvolvimento de um produto, pois, normalmente, **determina o peso, a dureza e a uniformidade de conteúdo de comprimidos** .

A verificação deste parâmetro é, normalmente, realizada **antes da etapa de compressão dos comprimidos e antes da etapa de enchimento de cápsulas gelatinosas**

145

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

O fluxo de um fármaco pode ser avaliado por diferentes testes: teste de densidade aparente e batida, teste de escoamento de pó e teste de ângulo de repouso.

Estes testes são úteis para a determinação de impactos nas alterações das propriedades de um pó, uma vez que mudanças no tamanho, distribuição, densidade e forma das partículas do pó promovem alterações na fluidez dele

146

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A morfologia das partículas influencia a interação partícula-partícula, visto que o aumento da área de contato das partículas promove um aumento no atrito entre elas levando a uma diminuição do fluxo do pó.

Geralmente, partículas pequenas com densidade baixa e morfologia irregular apresentam fluxo pior quando comparado a partículas maiores, esféricas e com alta densidade

147

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Cristalinidade

A cristalinidade de um sólido pode ser verificada pela técnica de difração de raio-X que consiste na detecção das difrações de um feixe de fótons incidido sobre uma amostra.

148

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Cristalinidade

O raio-X ao ser incidido na amostra é difratado e este fenômeno é captado pelo equipamento que gera o padrão de difração da amostra analisada.

Como a difração só ocorre em amostras cristalinas (amostras amorfas não promovem difração), este teste permite a análise da cristalinidade do material

149

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Molhabilidade

A molhabilidade consiste num fenômeno que analisa a superfície do sólido em contato com um líquido. Ela pode ser analisada por ângulo de contato e pela energia de superfície existente entre dois meios sólido-líquido, sólido-gás e líquido-gás. Além disso, ela pode ser estimada considerando que, se o pó for molhável em um líquido, ele será disperso no líquido ou absorverá o líquido

150

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Compressibilidade

A grande maioria dos fármacos apresenta propriedades compressionais muito fracas, sendo necessário o uso de adjuvantes técnicos para favorecer o processo de compressão. Estas propriedades (**elasticidade, plasticidade, fragmentação e propensão de adesão do material aos punções**) de um determinado fármaco puro são importantes para o desenvolvimento de uma formulação

151

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A aplicação de uma força externa sobre um fármaco puro resulta na transferência de força pelos pontos de contato causando uma deformação do pó. Esta deformação pode ser plástica, elástica ou destrutiva, dependendo da intensidade e duração da força aplicada.

Além disso, depende das propriedades físicas do pó (material cristalino apresenta tendência de deformação elástica e material amorfo tende a uma deformação plástica)

152

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

O comportamento elástico acontece quando o material sofre recuperação do volume inicial após a retirada da força empregada. Este tipo de deformação pode promover alguns problemas de compressão, como o **descabeçamento e/ou laminação**.

153

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Já o comportamento plástico acontece quando o material é dúctil, ou seja, ele sofre uma deformação e se mantém deformado ou compactado após a retirada da força empregada. O comportamento destrutivo ocorre quando a força aplicada no material excede a capacidade de deformação (plástica ou elástica) promovendo a **ruptura estrutural** do material

154

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Para a realização de um bom processo de compressão, os materiais devem apresentar uma deformação plástica (deformação permanente), porém conter um retorno elástico que promova a fragmentação do comprimido.

Materiais que apresentam somente deformação plástica irão sofrer a compactação e não haverá fragmentação do comprimido formado, entretanto, materiais que apresentam somente deformação elástica irão fornecer comprimidos muito **quebradiços**.

155

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Portanto, o estudo do tipo de deformação do fármaco e dos excipientes de uma formulação é importante para o ajuste da formação de comprimidos

156

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Solubilidade

A solubilidade é uma propriedade termodinâmica representada pela concentração máxima de um soluto dissolvido, em equilíbrio, com uma solução a uma determinada temperatura.

Esta propriedade pode ser influenciada pela natureza do solvente, natureza do soluto e temperatura do meio

157

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

A solubilidade é um parâmetro determinante na liberação do fármaco no organismo, sendo importantíssimo para a biodisponibilidade e para a velocidade de dissolução.

O conhecimento desse parâmetro auxilia na escolha do melhor solvente para promover a dissolução do fármaco e na solução de problemas da formulação

158

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, a solubilidade química de uma substância é determinada à temperatura de 25°C em meio aquoso

159

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Descrição	Quantidade aproximada de solvente para dissolver uma parte do soluto
Muito solúvel	menos de 1 parte
Facilmente solúvel	de 1 a 10 partes
Solúvel	de 10 a 30 partes
Ligeiramente ou levemente solúvel	de 30 a 100 partes
Pouco solúvel	de 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	de 1000 a 10 000 partes
Praticamente insolúvel	mais de 10 000 partes

160

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Como quase 95% dos fármacos são moléculas ácidas fracas ou bases fracas, é necessário o conhecimento do pH e do pKa (constante de dissociação ácida) dessas substâncias para o desenvolvimento de um produto, uma vez que mudanças no pH do fármaco ou alterações deste, durante a dissolução, podem alterar significativamente a sua biodisponibilidade.

161

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Para promover um entendimento maior da solubilidade de um fármaco no trato gastrointestinal, a ANVISA publicou a

IN 07/14 - Guia de fármacos candidatos à bioisenção e sistema de classificação biofarmacêutica, em que descreve um ensaio de solubilidade para correlacionar o valor encontrado com a biodisponibilidade do fármaco e com o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB).

162

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Este guia determina que fármacos que apresentam alta solubilidade e alta permeabilidade (classificados como classe I do SCB e que sejam utilizados em formulações orais de liberação imediata possam ser considerados bioisentos do estudo de bioequivalência farmacêutica. Este ensaio foi regulamentado pela **ANVISA para a realização de ensaios de solubilidade em fármacos considerados bioisentos (RE 37/2011)**.

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

O **sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)** classifica os fármacos em quatro classes levando em consideração que o controle da extensão e a velocidade de absorção de fármacos por via oral obedecem duas características: a solubilidade do próprio fármaco e a permeabilidade deste pelas membranas biológicas.

Além disso, propõe uma expectativa de CIVIV e o fator limitante de absorção para cada classe de fármacos.

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Divisão de medicamentos em classes do BCS

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Absorção
I	alta	alta	boa absorção, controlada unicamente pela taxa de esvaziamento estomacal
II	baixa	alta	a absorção é controlada através da solubilidade ou velocidade de dissolução do medicamento
III	alta	baixa	a absorção é independente das propriedades da droga
IV	baixa	baixa	Velocidade e grau de absorção devem ser considerados caso a caso

165

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Classe I: composta por fármacos com alta solubilidade e alta permeabilidade, sendo o fármaco bem absorvido com fator limitante para a absorção o esvaziamento gástrico caso a dissolução do fármaco seja muito rápida

166

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Fármacos pertencentes à classe I.

- Alprazolam
- Amitriptilina
- Azitromicina
- Cloridrato de Fluoxetina**
- Cloridrato de Propranolol**
- Cloridrato de Sertralina
- Digoxina**
- Isoniazida
- Maleato de Enalapril**

167

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Classe II: esta classe é composta por fármacos que apresentam baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo a dissolução in vivo o fator limitante para a absorção de fármacos dessa classe, ou seja, sua velocidade de dissolução é a etapa limitante da velocidade de absorção oral.

A grande maioria dos fármacos encontra-se nessa classe.

Esse grupo tem sido o alvo principal de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem problemas de dissolução e não de permeabilidade

168

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Fármacos pertencentes à classe II.

Albendazol

Cetoprofeno

Dexametasona

Diazepam

Espironolactona

Glibenclamida

Itraconazol

Nifedipina

Nimesulida

169

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Classe III: os fármacos da classe III se caracterizam por apresentar alta solubilidade e baixa permeabilidade, sendo a permeação do fármaco através da membrana intestinal a etapa limitante no processo de absorção. Apesar de apresentarem boa solubilidade, têm dificuldade de passar através da parede do intestino com uma velocidade suficiente para que haja uma absorção completa.

170

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Fármacos pertencentes à classe III.

Acetaminofeno

Atenolol

Captopril

Cimetidina

Ciprofloxacina

cloridrato Codeína

fosfato Ranitidina

cloridrato Salbutamol

Metildopa

171

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Classe IV: são fármacos que apresentam baixa solubilidade e baixa permeabilidade, sendo classificados como escassamente solúveis e pouco permeáveis e apresentando baixa biodisponibilidade oral.

São fármacos que apresentam grandes problemas para o desenvolvimento de formulações para administração oral. Por esse motivo, não é esperado a realização de uma CIVIV desses fármacos

172

O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

IPOG

Allopurinol

Amoxicilina triidratada

Dapsona

Famotidina

Furosemida**Ivermectina**

Meloxicam

Paracetamol

Teofilina

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.2.2. OS EXCIPIENTES

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

174

OS EXCIPIENTES

IPOG

Um dos mais importantes aspectos do desenvolvimento e produção formas farmacêuticas sólidas de uso oral é a escolha apropriada dos excipientes empregados na formulação.

Muitos fatores influenciam na escolha do excipiente a ser utilizado na fabricação de comprimidos, entre eles:

175

OS EXCIPIENTES

IPOG

Alta compactabilidade, compressibilidade ou coesividade;
Bom fluxo;
Boas propriedades de mistura;
Baixa sensibilidade a lubrificantes;
Boa estabilidade;
Ser inerte;
Compatibilidade;
Não interferência com a biodisponibilidade da substância ativa;
Efeito promotor na desintegração do comprimido (se desejado);
Efeito promotor na liberação do fármaco (se desejado);
Reprodutibilidade lote-a-lote

176

OS EXCIPIENTES

IPOG

Essas propriedades ditam o comportamento da formulação durante a compressão e a forma como o sistema liberará o fármaco.

177

OS EXCIPIENTES

IPOG

O conceito tradicional de excipiente farmacêutico postula-os como substâncias que não apresentam funções farmacológicas e que são inseridos em uma formulação para facilitar sua administração e promover sua preservação.

A qualidade destes excipientes está intimamente ligada à qualidade do medicamento e sua ação terapêutica esperada no organismo

178

OS EXCIPIENTES

IPOG

As fórmulas farmacêuticas podem ser compostas por diversas classes de excipientes como **diluentes, absorventes, veículos, agentes suspensores, revestimentos, agentes estabilizantes, flavorizantes, corantes, edulcorantes, dentre outros.**

Porém as que apresentam importância para as formas farmacêuticas sólidas de uso oral são: **dessecantes, desintegrantes, diluentes, lubrificantes e molhantes.**

179

OS EXCIPIENTES

IPOG

Os **desseccantes**, são substâncias que por serem higroscópicas, protegem a formulação contra umidade.

Os **desintegrantes ou desagregantes** são utilizados para acelerar a desintegração das formas farmacêuticas sólidas em água ou nos líquidos do organismo. A presença do agente desintegrante na formulação visa facilitar a desagregação da forma farmacêutica, aumentando a área superficial e promovendo a dissolução do fármaco.

180

OS EXCIPIENTES

IPOG

Desagregante/ Desintegrantes:

Promovem o rompimento da massa sólida em partículas menores, que acabam por se dispersar ou se dissolver mais rapidamente.

Exemplo: Amido glicolato de sódio, amido, carboximetilcelulose reticulada, ácido tartárico, bicarbonato de sódio.

181

OS EXCIPIENTES

IPOG

Para a desintegração ocorrer é necessário superar a força de coesão introduzida dentro da massa de compressão. Por essa razão, é bastante utilizada na indústria farmacêutica a introdução de **agentes desintegrantes nas formulações**, que são responsáveis em induzir esse processo. O termo desintegrante é usualmente empregado para descrever substâncias que ao serem adicionadas à fórmula promovem a fragmentação do comprimido quando este entra em contato com a água (meio reacional)

182

OS EXCIPIENTES

IPOG

Aglutinantes são substâncias utilizadas para causar aderência nas partículas de pó no processo de granulação.

Aumentam a coesão entre as partículas.

Exemplo: Amido pré-gelatinizado, amido, povidona, metilcelulose.

183

OS EXCIPIENTES

IPOG

Lubrificante:

Utilizado para diminuir o atrito durante a fluidez do material, facilitando o escoamento dos pós (para dentro das cápsulas por exemplo), otimizando o processo de fabricação do medicamento. Também designados deslizantes ou antiaderentes.

Exemplo: Estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, talco.

184

OS EXCIPIENTES

IPOG

- Absorventes:

Também chamados de secantes. Absorvem umidade residual.

Exemplo: Carbonato de cálcio, talco, dióxido de silício coloidal.

185

OS EXCIPIENTES

IPOG

- Tensoativos:

Melhoram a absorção do fármaco, pois diminuem a tensão superficial das substâncias (principalmente da água por substâncias lipossolúveis), facilitando a dissolução.

Exemplo: Docusato sódico, LSS, polissorbatos, lecitina de soja.

186

OS EXCIPIENTES

IPOG

Os **lubrificantes** favorecem o fluxo dos pós, facilitando seu deslocamento no momento do preparo. Os agentes molhantes quando adicionados à formulação, aumentam a molhabilidade do ativo e promovem o aumento da velocidade de dissolução do fármaco.

187

OS EXCIPIENTES

IPOG

Agente de revestimento:

Protege da ação do Tubo Gastro Intestinal. Servem para cobrir o comprimido evitando degradação antes da hora, protege contra gosto ruim, altera o tempo de liberação do fármaco no organismo (retarda e prolonga a desagregação).

Exemplo: Açucarado (glicose, sacarose), película (Ethocel = etilcelulose ou Methocel = hidroxipropilmetilcelulose), revestimento entérico (ftalato de acetato de celulose, goma laca).

188

OS EXCIPIENTES

IPOG

Diluyente:

Substância inerte utilizada como agente de enchimento.

Usado para criar volume desejado, propriedade de fluxo (para fluir) e as características de compressão nas preparações de comprimidos e cápsulas.

Exemplo: lactose, manitol, amido, celulose microcristalina.

189

OS EXCIPIENTES

IPOG

Os **diluentes** são substâncias geralmente inertes, adicionadas ao fármaco com a finalidade de fornecer formas farmacêuticas sólidas com volume adequado.

A presença de diluentes muito hidrofílicos como a **lactose**, pode aumentar a captura de líquidos e, conseqüentemente aumentar a molhabilidade das partículas, acelerando a velocidade de liberação dos fármacos.

190

OS EXCIPIENTES

IPOG

A **lactose** é um dos materiais de carga mais usados na produção de comprimidos. Entretanto, devido a baixa fluidez e compressibilidade, a lactose em sua forma regular não é utilizada na produção de comprimidos por compressão direta sem que ocorram algumas modificações nas suas características.

191

OS EXCIPIENTES

IPOG

Vários tipos de **lactose** estão disponíveis comercialmente, com diferentes propriedades físicas, tais como distribuição do tamanho de partículas e características de fluxo. Isso permite a seleção do material mais adequado para a aplicação desejada.

192

OS EXCIPIENTES

IPOG

Excipientes	Função
Lactose monoidratada (e anidra)	Diluyente
Fosfato Dicálcio diidratado e anidro	Diluyente
Celulose microcristalina (Avicel)	Diluyente
Amido (seco \leq 5% H ₂ O)	Agregante e desintegrante
Amido modificado (Starch 1500)	Agregante e desintegrante
Polivinilpirrolidona (PVP K30 e 90)	Agregante
HPMC (3, 6 e 15cP) (Methocel/Pharmacoat)	Agregante
Glicolato de amido sódico (Explotab)	Desintegrante
Croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol)	Desintegrante
Hipromelose	Aglutinante
Estearato de magnésio	Lubrificante
Ácido esteárico	Lubrificante
Sílica coloidal (Aerosil/ Cab-O-Sil)	Deslizante

193 **OS EXCIPIENTES** **IPOG**

Excipientes	Função	Biodisponibilidade
Croscarmelose	Desintegrante	Melhora
Polivinilpirrolidona K-30	Aglutinante	Diminui
Lauril sulfato de sódio	Molhante	Melhora
Celulose microcristalina	Diluente	Melhora
Lactose	Diluente	Melhora
Estearato de magnésio	Lubrificante	Diminui
Etilcelulose, HPMC	Polímeros de revestimento	Diminui

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

IPOG

1.2.3. AS EMBALAGENS

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

195

AS EMBALAGENS

IPOG

A seleção da embalagem começa com a determinação das características físicas e químicas do produto e das suas necessidades de proteção. Os materiais selecionados têm que proteger a preparação das condições ambientais, não reagirem com o produto, não conferirem sabores ou odores ao produto, não serem tóxicos e serem adaptáveis ao equipamento de embalagem de velocidade elevada

196

AS EMBALAGENS

IPOG

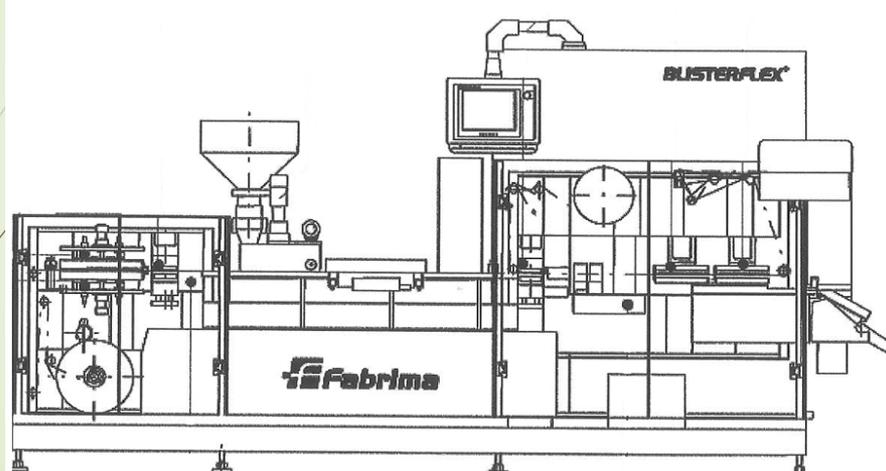


FIGURA 2 – Desenho de uma blistadeira (Blisterflex®, Fabrima)
Fonte: Manual do equipamento (FABRIMA, 2005)

197

AS EMBALAGENS

IPOG

As embalagens em blister são usadas em aproximadamente 85% das formas farmacêuticas sólidas.

Os quatro principais componentes das embalagens em blister para produtos farmacêuticos são:

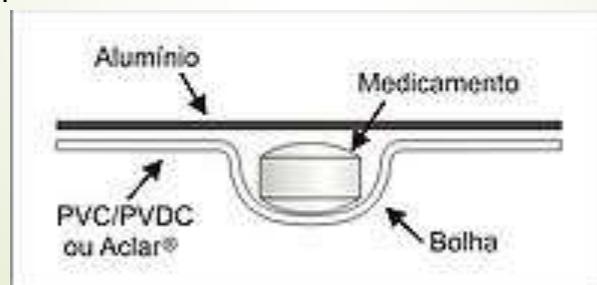
- o filme termomoldável,
- o material do verso,
- o revestimento para selagem a quente e
- a tinta de impressão

198

AS EMBALAGENS

IPOG

O filme termo-moldável geralmente é incolor e transparente, mas pode ser escurecido para proteger produtos sensíveis à luz.



199

AS EMBALAGENS

IPOG

O filme moldável de policloreto de vinila é chamado de PVC rígido porque é praticamente isento de agentes amolecedores. O PVC rígido é um material bastante transparente, resistente e com uma baixa TTVA (taxa de transmissão de vapor de água). Ele exibe excelente termomoldabilidade, uma alta resistência à dobra, boa resistência química, baixa permeabilidade a óleos, gorduras e substâncias aromáticas, fácil impressão e baixo custo.

200

AS EMBALAGENS

IPOG

Apesar do blister de PVC serem bastante utilizados, ele não é recomendado para produtos sensíveis à ação do oxigênio e à umidade. Comprimidos quebradiços e embalagens com resíduos de pó podem estar demonstrando a passagem de umidade pela embalagem primária, em especial se esta for constituída de PVC (Cloroeto de Polivinila)

201

AS EMBALAGENS

IPOG

O material mais utilizado como barreira de umidade em blisters de uso farmacêutico com moldagem térmica é o cloreto de polivinilideno (PVDC). A natureza cristalina do PVDC é que lhe confere as propriedades de barreira apresentadas pelo material. O PVDC não pode ser utilizado como monofilme devido ao seu custo relativamente elevado e s suas propriedades mecânicas. As melhores propriedades do produto como um todo são obtidas pela combinação de PVDC com uma camada suporte de PVC

202

AS EMBALAGENS

IPOG

O material do verso fornece a base ou o componente estrutural principal sobre o qual a embalagem final do blister é construída. Precisa ser escolhida de acordo com o tamanho, forma e peso do produto bem como o estilo da embalagem a ser produzida. Deve garantir que a TTVA (taxa de transmissão de vapor de água) seja pelo menos tão baixa quanto aquela dos filmes moldáveis. O alumínio duro é o material mais largamente usado em blister.

203

AS EMBALAGENS

IPOG

Os fármacos são passíveis de sofrer alterações através de fatores ambientais, como temperatura, umidade, oxigênio atmosférico. Dessa forma, torna-se essencial que tais fatores sejam controlados para que a velocidade dessas alterações não seja capaz de comprometer a **estabilidade do produto**

204

AS EMBALAGENS

IPOG

A estabilidade é um importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. A determinação deste parâmetro fundamenta-se na preocupação com a perda do efeito terapêutico ou à exposição do paciente aos efeitos tóxicos de produtos de degradação.

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.2.4. A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

206

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

As formas farmacêuticas sólidas orais constituem em mais de 80% das formulações encontradas no mercado mundial.

Isto pode ser explicado pela **melhor estabilidade** desses produtos, **maior facilidade de produção em larga escala** e **melhores formas de apresentação para o paciente**, facilitando sua administração e adesão ao tratamento

207

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A obtenção de comprimidos requer que o material a comprimir possua propriedades físicas e mecânicas específicas, ou seja, **capacidade de fluir livremente, coesividade e lubrificação**.

Como nem todos os fármacos possuem tais propriedades faz-se necessária a adição de adjuvantes farmacêuticos.

208

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Comprimidos por definição é uma preparação sólida, contendo uma dose única de um ou mais componentes ativos e por um conjunto de outras substâncias (excipientes), obtidas por compressão de volumes homogêneos de partículas

209

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O comprimido consiste em uma forma farmacêutica obtida pela compressão de pós ou grânulos podendo variar **tamanho, forma, peso, espessura, dureza, desintegração, coloração e forma de liberação** (imediata ou modificada).

210

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

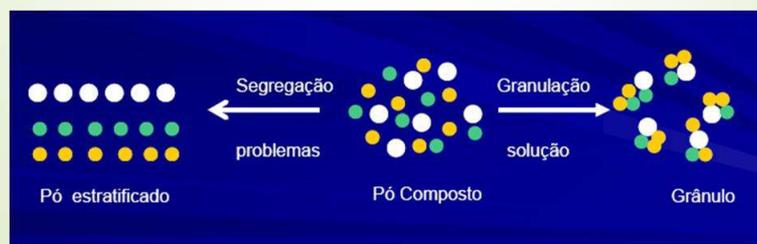
Independente das etapas dos processos, parâmetros e equipamentos utilizados para se promover uma mistura ou granulação dos pós, o resultado deve ser avaliado quanto à **uniformidade do produto final**.

211

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A **redução do tamanho de partícula** pode favorecer a uniformidade de dosagem do medicamento, principalmente quando contém fármacos de baixa dosagem. No entanto, pode dificultar a capacidade de processamento com aglomeração e resultar em segregação.



212

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O comprimido pode ser preparado por três vias de produção diferentes:

- **Mistura simples** - por meio de agentes que permitem a compressão direta;
- **Granulação via seca** - obtida a partir de pré-compressão ou compactação;
- **Granulação via úmida** - obtida a partir de solução granulante e secagem.

213

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A compressão direta é um processo que envolve duas operações seqüenciais: **mistura de pós e compressão**.

A compressão direta é um processo que não necessita de presença de água e nem alterações na temperatura, proporciona uma **estabilidade** maior ao produto final.

214

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Por isso, processo de compressão direta é o mais desejado pelas indústrias por possuir menor número de etapas, porém, é necessário otimizar alguns **parâmetros** como:

faixa de granulometria das partículas adequada (tamanho e forma das partículas), emprego de adjuvantes adequados (promotores de fluxo, aglutinantes e/ou desintegrantes) e utilização de dispositivos mecânicos (intensidade e tempo de aplicação da força de compressão).

215

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Uma das vantagens mais significantes da compressão direta é que com a eliminação da etapa de granulação, aumenta a estabilidade de fármacos que podem **degradar** em decorrência do **umedecimento e/ou da exposição ao calor**.

Dessa forma, a compressão direta é considerada a técnica de escolha para a produção de comprimidos contendo **fármacos termolábeis e sensíveis à umidade** para dissolução e pode resultar em uma liberação mais rápida do fármaco.

216

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A compressão direta não deve ser vista como uma simplificação do processo de granulação para a produção de comprimidos. O desenvolvimento de comprimidos por compressão direta necessita de uma avaliação crítica das matérias-primas envolvidas, das propriedades de fluxo das misturas de pós e dos efeitos das variáveis da formulação na compressibilidade

217

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A compressão direta apresenta como desvantagem o uso limitado em formulações que apresentam porcentagem de fármaco correspondente a mais de 30% da formulação ou mais que, aproximadamente, 50mg.

Além disso, este processo não pode ser utilizado com materiais de baixa densidade (formam comprimidos muito finos) e com fármacos com baixo fluxo.

218

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A compressão direta também possui suas limitações de ordem tecnológica. Comprimidos contendo uma alta dose de um fármaco com baixa compactabilidade, pobres propriedades de fluxo e/ou baixa densidade bruta não podem ser comprimidos diretamente. Para possibilitar um pó com boa capacidade de escoamento e densidade aceitáveis, partículas relativamente grandes podem ser usadas, as quais, primeiramente, podem ser propensas à segregação.

219

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A compressão direta pode apresentar alguns problemas devido às características do complexo farmacêutico pulverulento, tais como escassa capacidade de fluxo, possibilidade de aderência às ferramentas de compressão e baixa coesão, ligada à sua reduzida área superficial que diminui, consideravelmente, os pontos de contato no momento da compressão.

220

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Esses problemas podem ser contornados pela seleção da forma de partículas e de faixa granulométrica adequada das substâncias, através de dispositivos mecânicos (elevada força de compressão e emprego de acessórios que facilitem o enchimento das matrizes) e também, mais comumente utilizado, mediante o emprego de adjuvantes de maior eficiência.

221

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Quando se pretende produzir comprimidos por compressão direta, a escolha do material de carga ou enchimento é **extremamente crítica**, pois, normalmente, é o componente presente na formulação em maior quantidade. Ele deve possuir bom poder de diluição e boa fluidez, além de apresentar uma boa distribuição do tamanho de partículas de modo a favorecer as condições de mistura.

222

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Embora os materiais de enchimento sejam considerados inativos ou inertes, eles são escolhidos e adicionados com a finalidade de controlar a taxa de desintegração e dissolução, com repercussão favorável no perfil de liberação do fármaco e na sua biodisponibilidade e desta forma otimizar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais não desejados.

223

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O fluxo de um pó é caracterizado como a sua capacidade de mover-se de um local para outro, seja durante o preparo da formulação (**misturador high-shear ou leiteo fluidizado**), seja durante a produção da forma farmacêutica (encapsuladora ou compressora).

224

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O emprego do processo de granulação tem a finalidade de modificar as características do complexo farmacêutico, transformando partículas de pós em agregados sólidos mais ou menos resistentes e porosos, denominados granulados.

225

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A granulação tem por objetivo transformar partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos de resistência e porosidade variadas. Em comparação a uma simples mistura de pós, o granulado apresenta algumas vantagens:

- Melhor conservação da homogeneidade de distribuição dos componentes e das fases granulométricas;
- Maior densidade
- Facilidade superior de escoamento;

226

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

- Maior reprodutibilidade em medições volumétricas;
- Maior compressibilidade e;
- Resistência mecânica superior.

227	A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO		IPOG
	VIA ÚMIDA	VIA SECA	
	Grânulos mais coesos e de maior densidade	Grânulos menos coesos, desintegração e dissolução mais rápida	
	Mais caro: equipamento para molhar e secar	Menos processos	
	Emprega água (hidrólise)	Não emprega água	

228	A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO			IPOG
	Compressão Direta	Granulação via úmida	Granulação via seca	
	Tamisação Mistura Compressão	Mistura inicial Granulação Secagem Tamisação Mistura final (adição de lubrificantes) Compressão	Moagem Mistura Pré-compressão (Compactação) Tamisação Compressão	

229

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Mistura

O processo de mistura consiste na mistura de dois ou mais pós para obter um produto final homogêneo.

O processo de mistura depende de diversos fatores, como: **tipo de misturador, quantidade dos componentes, características físicas e químicas dos componentes e tempo de mistura.**

230

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Para avaliação da mistura é necessária uma medida quantitativa do grau da mistura, que é obtida pela análise do teor do princípio ativo em diversos pontos da mistura, onde esses resultados são **avaliados estatisticamente** com a obtenção do desvio padrão das amostras a partir da composição média.

231

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Nessa avaliação é necessário definir o tamanho da amostra, no qual deve ser o mais representativo possível da região onde foi coletada e os locais de retiradas dessas amostras, que podem ser obtidas durante a descarga do produto em tempo distintos ou retiradas diretamente do misturador com auxílio de um coletor de amostras apropriado.

232

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Processo de Granulação

A granulação é aplicada com a finalidade de prevenir a segregação dos constituintes de uma mistura, melhorar as propriedades de fluxo da mistura e melhorar as características de compactação da mistura.

233

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O granulado precisa adquirir certas características que vamos denominar de “**características compressíveis**”.

Obter granulado com características compressíveis significa apresentar:

- Resistência frente a ações destrutivas. Por exemplo: processo de tamisação ou peneiramento, processos de mistura ou alimentação na compressora;

234

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

- Uniformidade no tamanho das partículas, com os seguintes impactos no processo:
 - Menor aderência nos punções;
 - Menor tendência de capping ou “descabeçamento” do comprimido;
 - Menor risco para o operador frente à exposição ao produto.
- Densidade adequada do granulado - importante quando consideramos o enchimento das câmaras de compressão que definem o peso do comprimido;

235

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

- Fluidez satisfatória, permitindo a transferência constante de material durante todo o processo de compressão;
- Compatibilidade com a tecnologia empregada: observa-se na prática que um produto apresenta melhor desempenho em determinado equipamento, necessitando de ajustes (granulometria, por exemplo) quando transferidos para outra;
- Umidade adequada para agregação das partículas, no cumprimento das especificações físico-químicas.

236

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Os métodos de granulação são divididos em **via úmida e por via seca**.

Na granulação por via úmida, um líquido é adicionado ao pó ou a mistura de pós e

na granulação por via seca (compactação com rolo), não são utilizados líquidos.

237

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Granulação Via Úmida

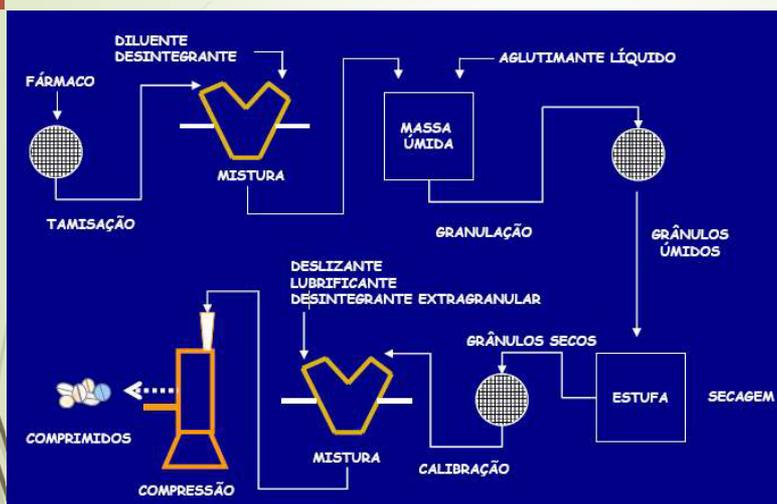
O processo de granulação por via úmida envolve quatro fases:

- Umedecimento dos pós;
- Granulação da massa úmida;
- Secagem dos grânulos úmidos;
- Calibração do granulado.

238

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG



Granulação Via Úmida

239

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O(s) fármaco(s) e os excipientes são tamisados e misturados em **um malaxador**, em seguida é adicionado o líquido de granulação para umedecimento dos pós e formação de uma massa úmida.

240

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O processo de adição de uma solução líquida aos pós envolve a aglomeração de uma mistura de partículas de pó secas e primárias usando um fluido de granulação.

O fluido contém um solvente que deve ser volátil, para que ele possa ser removido por meio de secagem, e não-tóxico. Líquidos típicos incluem **água, etanol e isopropanol**, isolados ou em combinação com um agente aglutinante

241

IPOG

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

Após a etapa de umedecimento dos pós a massa úmida deve ser granulada através de **tamises, moinhos ou granuladores**, a fim de se obter granulados úmidos de tamanho menor que facilitará a secagem.

242

IPOG

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

A etapa de secagem é realizada em **leito fluidizado ou estufas**, com circulação de ar e temperatura entre 30 e 50 °C, a fim de se obter umidade residual do granulado entre 1 e 3%.

A temperatura utilizada não deve ser alta, pois alguns compostos podem sofrer alteração pelo calor.

243

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A calibração do granulado após a secagem é realizada em **tamises, moinhos ou granuladores**, a fim de fragmentar grânulos que se aglomeraram durante a secagem e também para padronizar o tamanho final deste granulado

244

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Granulação Via Seca

A granulação por via seca é empregada quando o fármaco é sensível a umidade dos líquidos de granulação ou ao calor da operação de secagem ou são extremamente solúveis no líquido de granulação, não sendo passível de granulação por via úmida.

245

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A formação de grânulos sem umidade envolve compactação e redução do tamanho da mistura para produzir um blend granular, de fluxo livre e com tamanho uniforme.

Assim, as partículas de pó primárias são agregadas sob alta pressão usando granuladores misturadores de oscilação ou alto cisalhamento.

246

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O processo de granulação por via seca pode ser realizado por dois métodos:

- **Compressão:** é produzido um comprimido grande (tampão) em uma prensa maciça para compressão;
- **Compactação em rolos:** o pó é prensado entre dois rolos formando uma lâmina ou folha de materiais.

247

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Após o emprego de um dos processos descritos o material obtido é submetido a trituração e o granulado é selecionado por tamisação.

Depois do produto ter sido compactado adequadamente, ele pode então ser passado através de um moinho e finalmente misturado antes da compressão do tablete.

248

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Compressão

O processo de compressão requer máquinas capazes de exercer grande pressão para compactar o material em pó ou granulado, com **matrizes e punções**.

249

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Os punções podem ser de secção circular ou apresentarem outras formas, como triangular, quadrangular, oval, poligonal, entre outras.

O formato das punções e matrizes utilizados na compressão determina o **diâmetro e a forma dos comprimidos**

250

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A superfície compressorora pode também ser escavada (Punções Côncavos).

O diâmetro dos punções deve estar relacionado com o **peso dos comprimidos** a obter.

No caso dos punções serem escavados deve observar-se, ainda, uma relação entre o seu diâmetro e a sua curvatura.

251	A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO		IPOG
	PESO DOS COMPRIMIDOS (EM GRAMAS)	DIÂMETRO DOS PUNÇÕES (EM MILIMETROS)	
	0,06 a 0,10 g	6 m	
	0,10 a 0,12 g	7 m	
	0,12 a 0,15 g	8 m	
	0,15 a 0,20 g	9 m	
	0,20 a 0,30 g	10 m	
	0,30 a 0,40 g	11 m	
	0,40 a 0,5 g	12 m	
	0,5 a 0,70 g	13 m	
	0,70 a 0,80 g	14 m	
	0,80 a 0,90 g	15 m	
	0,90 a 1,0 g	16 m	

252	A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO		IPOG
	<p>No processo de compressão podemos definir 3 fases:</p>		
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alimentação; 2. Compressão; 3. Ejeção ou expulsão. 		

253

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

- 1. Alimentação** - O pó/granulado flui do funil de alimentação e enche a câmara formada pela matriz e pelo punção inferior, denominada de câmara de compressão.

A partir do ajuste do punção inferior e o volume de granulado ou pó que preencherá a mesma se define o **peso do comprimido**.

254

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A distribuição do granulado é feita por meio da grade de distribuição, que deve ser ajustada de maneira que seja possível passar um calibre entre ela e o platô (geralmente se aplica 0,15 m).

Este espaço é suficiente para evitar que o pó/granulado passe e para que não haja atrito entre a grade e o platô.

255

IPOG

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

O processo de transferência de pó/granulado ao funil de alimentação da compressora pode ser realizado:

- (i) Manualmente, com auxílio de conchas;
- (ii) Por gravidade, com a instalação de recipientes sobre o funil da máquina;
- (iii) Sistema a vácuo. Exige uso de mangueiras e filtros dedicados por produto.

256

IPOG

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

2. Compressão

- Por meio de rolos compressores, os punções compactam o granulado formando o comprimido.

A força de compressão define a **dureza e a espessura** do comprimido.

Resultados de **desintegração e dissolução** de comprimidos também estão associados à força de compressão aplicada nesta fase.

257

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Máquinas compressoras dispõem de dispositivo de pré-compressão (rolete auxiliar no processo de compressão), que realiza o primeiro impacto de formação do comprimido, entretanto com força bastante aliviada, com objetivo de eliminar o ar agregado ao granulado e assim garantir o cumprimento de requisitos das variáveis físicas do comprimido; por exemplo **friabilidade**.

258

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A zona de compressão (porção da matriz em que ocorre a compressão) pode ser alterada por meio do ajuste de penetração dos punções. Tal dispositivo permite o reaproveitamento da matriz e é um dos recursos utilizados na solução de problemas de variáveis físicas do comprimido.

259

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

3. Ejeção ou expulsão - Através de guias o punção inferior sobe ao nível da mesa ou platô ejetando/expulsando o comprimido.

Com auxílio de um raspador, o comprimido se desloca e é lançado para fora da máquina.

Após expulsos, os comprimidos são conduzidos através de calhas, para sistemas desempoeiradores e detectores de metal, daí para os recipientes de acondicionamento.

260

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Equipamentos sofisticados, com controle de processo automático, têm instalado na calha de descarga canais que selecionam os comprimidos cujas especificações são atendidas daqueles que não as cumpriram durante o processo.

261

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Regulagem de máquina

Regular a máquina significa ajustá-la com objetivo de que o pó/granulado se comprima e adquira, nesta forma, características físicas importantes para que o medicamento seja seguro e eficaz.

- Ajuste de peso;
- Ajuste de dureza;
- Ajuste de espessura;

262

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Ajuste de peso

O peso é determinado pela massa de pó/granulado que ocupa a câmara de compressão, formada pelo punção inferior e matriz.

O aumento ou diminuição da câmara de compressão depende da regulagem do punção inferior, que é feita por meio do nivelador de pó.

263

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

A estação de altura de enchimento da compressora é formada por:

- Punção inferior;
- Matriz;
- Estação dosadora ou guia do nivelador de pó;
- Dispositivo de ajuste da estação dosadora.

264

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O ajuste inicial deve ser feito com o mínimo de pressão na máquina, ou seja, aquela capaz de produzir fraca compactação do granulado, o suficiente para que o comprimido possa ser transferido até a balança sem esfarelar.

265

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Ajuste de dureza

A regulagem de dureza deve ser feita gradualmente depois de acertado o peso do comprimido e movendo-se a máquina manualmente ou em baixa velocidade. A dureza é ajustada por meio do dispositivo de pressão, que determina a posição do rolo compressor inferior, e garante maior ou menor intensidade de pressão aplicada ao pó/granulado, e conseqüentemente maior ou menor dureza ao comprimido.

266

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

O comprimido deve apresentar **dureza adequada**, pretendendo-se assim evitar interferências no **tempo de desintegração e no teste de dissolução**. Pressões excessivas de compressão comprometem a máquina, causando sua fadiga. Questões relacionadas à **porosidade de comprimidos** estão diretamente relacionadas com a **força de compressão e densidade aparente do granulado**.

267

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Ajuste de espessura

A espessura está diretamente relacionada com a pressão exercida na compressão, sendo assim definida juntamente com o ajuste de dureza.

A densidade aparente do granulado interfere na espessura ou altura dos comprimidos, desta forma poderemos ter necessidade de ajuste de altura entre lotes de mesmo produto.

268

A TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO

IPOG

Ajuste de desintegração

Comprimidos devem desintegrar-se totalmente de acordo com o tempo e o meio (água, solução para avaliação de desintegração gástrica ou entérica) especificados no processo.

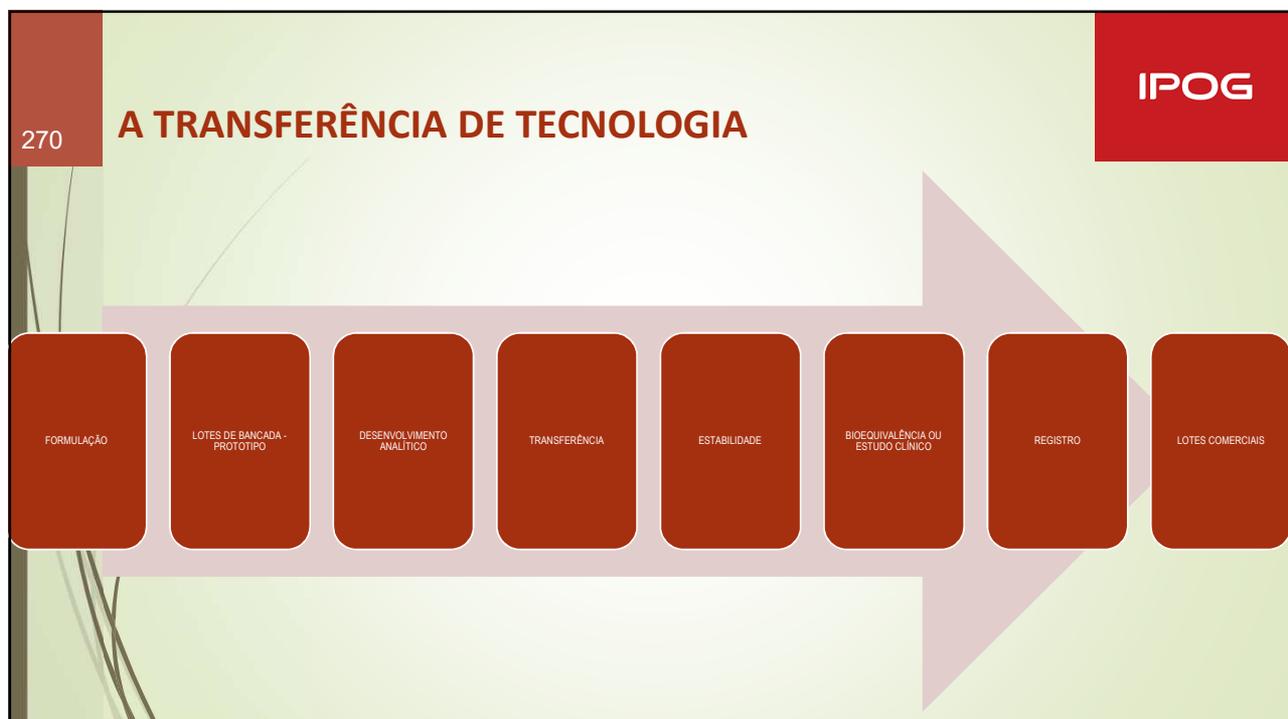
Ajustados o peso e a dureza do comprimido, avalie seu tempo de desintegração; ajuste a desintegração inicialmente reduzindo a pressão de compressão, sem contudo comprometer as especificações de dureza.

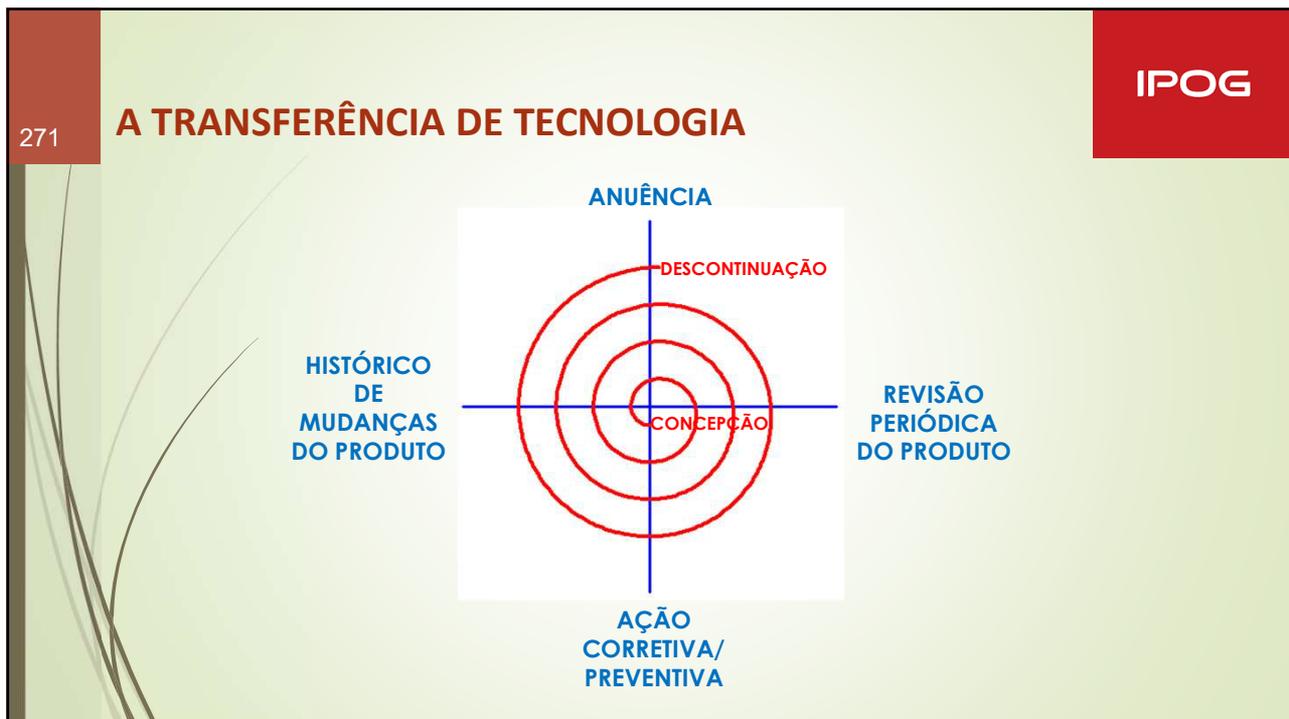
GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.3. A TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br





GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

IPOG

1.3.1. O ESCALONAMENTO

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

273

O ESCALONAMENTO

IPOG

Escalonamento (Scaling-up) é uma etapa crucial do processo de inovação. É a fase em que os experimentos que foram realizados em laboratórios são avaliados para produção em escala industrial. Por vezes o aumento de escala entre a fase laboratorial e a industrial pode ocasionar **riscos tecnológicos**.

274

SEGURANÇA
EFICÁCIA
QUALIDADE

Para demonstrar a **equivalência terapêutica do medicamento genérico ao medicamento de referência**, é necessário que a empresa fabrique três lotes, industriais ou piloto, deste medicamento e, com estes, produza todos os elementos para comprovação de sua...



275

O ESCALONAMENTO

IPOG

Dentre eles estão os **estudos de bioequivalência** (o lote utilizado para o desenvolvimento dos estudos in vivo também pode ser denominado de **biolote**), de **equivalência farmacêutica, de estabilidade, dossiês de produção** e de **controle de qualidade**.

Aqui denominamos de lotes primários, os lotes utilizados com finalidade de registro e possíveis alterações pós-registros, podendo estes lotes ser industriais ou piloto.

276

O ESCALONAMENTO

IPOG

Assim, os dados utilizados para a solicitação do registro e suas possíveis alterações devem ser obtidos com os lotes primários. Quanto ao tamanho destes lotes, estes deverão ter como referência o tamanho de lote utilizado para comprovação de equivalência farmacêutica e bioequivalência.

277

O ESCALONAMENTO

IPOG

Tomando como ponto referencial os lotes primários, é importante que os futuros lotes industriais sejam equivalentes a estes. Logo, os três lotes primários devem ter suas características o mais próxima possível dos lotes industriais comercializados e, idealmente, devem ser os próprios lotes industriais, fabricados após o aumento de escala já tendo sido concluídos os **estudos de validação**.

278

O ESCALONAMENTO

IPOG

Os LP fazem a ligação entre o desenvolvimento do medicamento e a fabricação industrial. São lotes de menor tamanho que os industriais que devem ser utilizados nos:

279

O ESCALONAMENTO

IPOG

- a) estudos de estabilidade,
- b) em avaliações pré-clínicas e clínicas,
- c) no desenvolvimento e otimização do processo produtivo para desafiar o processo proposto, e
- d) nos estudos de aumento de escala (scale up), para definição do processo e dos equipamentos mais adequados para a produção em escala industrial

280

O ESCALONAMENTO

IPOG

Não são aceitos, para fins de registro, lotes em escala laboratorial ou galênicos, que podem ter tamanho bem reduzido como 100 a 1.000 vezes menores que os lotes industriais.

Usualmente não é possível prever os efeitos de um aumento de escala de muitas vezes, nem conceber um processo em larga escala a partir dos dados da escala laboratorial com sucesso.

281

O ESCALONAMENTO

IPOG

A equivalência entre as características dos LP e dos industriais é uma constante preocupação.

Por isso, os LP devem ser produzidos por um processo totalmente **representativo e reprodutível**, simulando as condições de fabricação do lote industrial, de forma a assegurar que o produto e o processo sejam reproduzidos em escala industrial.

282

O ESCALONAMENTO

IPOG

A futura transposição para a escala industrial pode conduzir a **alterações no medicamento**, caso os LP não tenham sido fabricados em condições adequadas ou o conhecimento do produto e processo de fabricação sejam limitados.

283

O ESCALONAMENTO

IPOG

SÍNTESE DO FÁRMACO

- Fármaco é convertido em partículas (propriedades de liberação sub-ótimas)

FORMULAÇÃO

- Propriedades de partícula ajustadas
- Produto preliminar (capacidade de ser industrializado desconhecida)

DESENVOLVIMENTO DO PROCESSO

- LOTES EM ESCALA LABORATORIAL -
- Processo preliminar ajustado (capacidade de ser submetido ao aumento de escala desconhecida)

AUMENTO DE ESCALA

- LOTE EM ESCALA PILOTO -
- Processo ajustado (robustez desconhecida)

PRODUÇÃO

- LOTE em escala industrial
- Processo válido

284

O ESCALONAMENTO

IPOG

Processos que utilizem o mesmo tipo de equipamento originam resultados diferentes quando a capacidade do equipamento e a quantidade do material envolvido aumentam significativamente.

Em algumas circunstâncias, a transposição de escala pode necessitar de alterações significativas no processo industrial, na medida que as técnicas e equipamentos sejam diferentes dos utilizados nos LP.

285

O ESCALONAMENTO

IPOG

É bem conhecido o fato da não manutenção de **parâmetros de qualidade** dos produtos obtidos na fase de desenvolvimento, quando comparados aos obtidos na escala industrial.

Os problemas no aumento de escala produtiva, especialmente em formulações sólidas, também são pouco relatados em literatura.

286

O ESCALONAMENTO

IPOG

Neste ponto, duas questões são fundamentais:

1) o desenvolvimento farmacêutico adequado com o suficiente conhecimento das **variáveis do processo** na escala piloto, que permitam estabelecê-las e controlá-las de modo a **não resultar em alteração** do medicamento obtido no processo industrial

287

O ESCALONAMENTO

IPOG

e 2) a fabricação dos LP utilizando tamanho de lote, equipamentos e processos realmente representativos daqueles que serão adotados na fabricação dos lotes industriais.

Relacionados à primeira questão, estão:

288

O ESCALONAMENTO

IPOG

a) o desenvolvimento farmacêutico robusto com estudos aprofundados dos **Atributos Críticos da Qualidade (ACQs)** e **Parâmetros Críticos do Processo (PCPs)**, empregando-se **ferramentas de Process Analytical Technology (PAT), Quality by Design (QbD)**

289

O ESCALONAMENTO

IPOG

e b) estudos de transposição de escala e **estudos de validação**

Na segunda questão, destacam-se a importância das correspondências entre os equipamentos utilizados na fabricação dos LP e nos industriais, o tamanho mínimo do LP e a obrigatoriedade de utilização de lotes em escala industrial para o registro de medicamentos com baixa concentração do princípio ativo

290

O ESCALONAMENTO

IPOG

Todos estes elementos formam um conjunto de informações que devem ser consideradas, para prover segurança sobre a equivalência entre os LP e industriais, frente à reconhecida limitação em definir as variações nas características de qualidade e desempenho in vitro do medicamento que são realmente relevantes para o desempenho do medicamento in vivo.

291

O ESCALONAMENTO

IPOG

Como regra que visa **mitigar o risco** envolvido em possíveis diferenças entre os LP e os lotes industriais que serão efetivamente comercializados, tem-se a **Instrução Normativa nº 02/2009**, Guia para Produção de Lotes-Piloto de Medicamentos que encontra-se em vigor com alterações devido à **RDC no 04 de 2015**

292

O ESCALONAMENTO

IPOG

Ela estabelece que os LP devem produzir medicamentos com quantidade equivalente a no mínimo 10% do lote industrial previsto ou à capacidade mínima do equipamento industrial.

No caso de sólidos, deverá ser considerada a quantidade mínima de 50.000 unidades farmacotécnicas ou 10% do lote industrial, o que for maior.

293

O ESCALONAMENTO

IPOG

Mas, quando comparada a guias e regulamentos internacionais, a norma brasileira não contempla todos os requisitos necessários para o **controle do risco** anteriormente citado.

294

O ESCALONAMENTO

IPOG

Em relação ao tamanho mínimo do LP para produção de sólidos orais, a legislação nacional sobre produção de LP poderia ser melhorada, por meio da harmonização com o que é vigente no restante do mundo, estabelecendo o valor mínimo de 100.000 unidades farmacotécnicas de sólidos orais, quando da produção de LP.

Para lotes menores que 100.000 unidades, com a justificativa de que este é o tamanho do lote industrial, a Agência poderia acompanhar as futuras alterações no tamanho de lote destes produtos.

295

O ESCALONAMENTO

IPOG

O mesmo acompanhamento poderia ocorrer com relação aos aumentos de tamanho de lote maiores que 10 vezes o tamanho dos LP, visto que usualmente não é possível prever os efeitos de um aumento de escala de muitas vezes.

Nestes casos, deve ser realizada uma **avaliação de risco** quanto à necessidade de apresentação de novos estudos de bioequivalência

296

O ESCALONAMENTO

IPOG

Todas essas medidas visam ampliar as garantias que os medicamentos registrados utilizando LP, tenham **qualidade, segurança e eficácia** comprovados por meio do **ensaio de equivalência farmacêutica e dos estudos de bioequivalência e estabilidade**, mas que realmente representem os lotes industriais que serão comercializados e utilizados pela população.

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.3.2. A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

298

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Atributos da qualidade para formas farmacêuticas sólidos orais (ffsol)

Os comprimidos devem preencher critérios de qualidade, entre os quais: dosagem correta do fármaco, avaliação da uniformidade de conteúdo, a **aparência elegante**, a **cedência do fármaco** em função da desintegração e da dissolução, resistência do comprimido ao **atrito e à fratura**.

299

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

A qualidade do comprimido é resultado do cumprimento de vários atributos:

- Químicos (pureza e teor);
- Físicos (peso, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução).
- Microbiológicos (pureza);



300

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

As características químicas são garantidas a partir de controles que evitam contaminações, garantindo a pureza e a segurança do produto.

As características de qualidade microbiológicas dependem principalmente da aplicação de normas que envolvem a higiene e a qualificação pessoal, instalações adequadas e utilidades, condições de armazenamento de matérias-primas e produtos, e a validação de procedimentos de limpeza e de processo.

301

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Variáveis físicas de comprimidos

- Peso;
- Dureza;
- Friabilidade;
- Espessura;
- Desintegração;
- Dissolução.

302

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

As variáveis físicas são definidas a partir da formulação do produto e garantem:

- Rigidez suficiente para que o comprimido apresente-se íntegro no acondicionamento e nos processos posteriores, portanto que ele tenha resistência física;
- Que o comprimido desagregue e dissolva o princípio ativo em tempo e local certos para produzir sua ação terapêutica.

303

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Com exceção do teste de dissolução, as variáveis físicas de peso, dureza, desintegração, friabilidade e espessura são controladas durante o processo de compressão a partir de especificações constantes na documentação de produção.

304

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Em tempos regulares, o operador recolhe uma amostra suficiente para realizar os testes, e registra os resultados em formulários denominados de Controle em Processo – Compressão.

Caberá ao operador da máquina realizar ajustes durante o processo, a fim de que o produto cumpra as especificações físicas. Tais especificações encontram-se descritas na documentação do lote do produto.

305

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

A realização dos processos de obtenção dos comprimidos é complexa e possui muitas variáveis, podendo ser oriundos do **processo, da formulação ou dos equipamentos**, podendo estas variáveis influenciarem na qualidade do produto final.

Sabemos que comprimidos devem ter uma superfície lisa, boa aparência, serem coesos e não apresentar problemas durante a compressão, como por exemplo: **comprimidos friáveis**.

306

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Qualquer que seja a solução encontrada para se resolver este problema, por exemplo, adição de uma quantidade maior de aglutinante ou aumento da força de compressão, podemos obter um efeito negativo sobre outro conjunto de propriedades, tais como o **tempo de desintegração** do comprimido e a **velocidade de dissolução do fármaco**.



307

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

O problema mais indesejado para encontrar em comprimidos é o **capeamento** “**capping**” ou **descoroação**, que é denominado quando os mesmos apresentam-se lascados, rachados ou desencabeçados, ou seja, a parte superior ou inferior se solta do corpo, formando uma “tampa”.



308

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

É um desvio grave, pois perder uma fração de massa pode influenciar no peso do comprimido, o que está diretamente ligado à dose do fármaco contida na forma farmacêutica, assim, o **comprimido capeado** pode não apresentar a **dose declarada**.

Este desvio pode se apresentar na etapa de compressão, durante o revestimento ou até 72 horas após a compressão.

309

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

A **laminação** por sua vez é denominada quando ocorre a divisão do comprimido em uma ou mais partes diferentes.



310

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Isto se deve por excesso de pressão na compressão, baixa quantidade de aglutinante, punções e matrizes sujos e rugosos, elevada velocidade de compressão, ou ainda mesmo durante a descompressão dentro da matriz, quando ocorre as deformações do tipo elástico, plástico ou destrutiva.



311

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

No comprimido, com etapa prévia de granulação, pode ocorrer a **descoroação e a laminação**, devido ao grânulo estar muito seco, pois falta coesão do material.

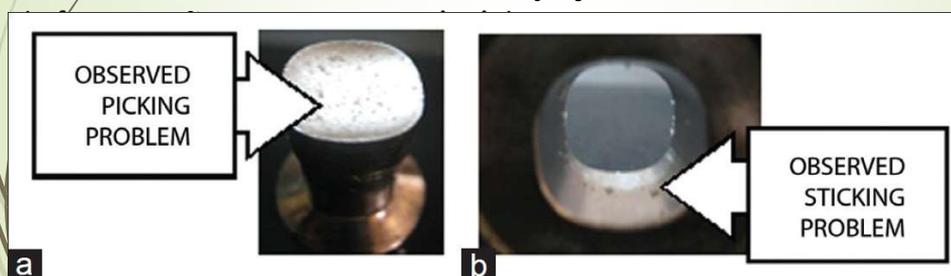
Na compressão direta também ocorre o mesmo com alguns materiais, devido aos pós possuírem partículas muito finas e assim podem não ser compressíveis ou, podem apresentar **propriedades de compressão** menos adequadas.

312

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Picking e sticking são problemas ocasionados quando a fabricação é realizada em uma maior escala. Estes estão relacionados com a **aderência do comprimido**. No picking o comprimido apresenta aderência com os **punções superiores e inferiores** e no sticking em relação às **matrizes**. Este problema se manifesta durante a fase de ejeção, mas ambos causam



313

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

A aderência aos punções e às matrizes, pode ser encarada como desvio grave ou crítico, dependendo da quantidade de massa que é perdida.



314

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

As conseqüências desses problemas podem ser **alta variação de peso e da concentração** do fármaco nos comprimidos, mas, em geral, as aderências são superficiais e suas conseqüências recaem sobre o **aspecto final** do produto

Isto deve ser evitado, assegurando-se que o complexo farmacêutico possua propriedades técnicas adequadas e que a máquina de comprimir seja corretamente polida e limpa.

315

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

As possíveis causas para **picking e sticking** são granulados úmidos, absorção de umidade durante a compressão, uso de punções e matrizes riscadas, existência de folgas entre as matrizes e os punções inferiores ou deficiência de lubrificante.

316

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Mas estes defeitos possuem soluções, tais como: adicionar excipientes que possam contribuir com a melhor coesão entre as matérias primas presentes na formulação, como a adição de aglutinantes, adição de lubrificantes, para facilitar a libertação dos comprimidos da matriz e, também ser utilizada a sílica coloidal, que embora seja um absorvedor de umidade, serve também como agente de polimento, para que as faces dos punções fiquem lisas e o pó não grude nos mesmos. Em caso de granulado muito úmido rever o processo de secagem e os equipamentos utilizados, realizar polimento das peças, ou até mesmo substituí-las.

317

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

A identificação das falhas nos processos, os seus efeitos, sua causa raiz e o tratamento destas causas, proporcionam um sistema produtivo a um ciclo de melhoria contínua que visa o aperfeiçoamento dos processos produtivos, o aumento da produtividade, a otimização do tempo de produção e a qualidade do produto.

318

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Uma das ferramentas da qualidade mais utilizada na indústria farmacêutica para o tratamento das falhas do processo produtivo é denominada de **“Análise de Modo e Efeitos de Falha Potencial”**, originária do inglês Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), figurando como uma das ferramentas que se caracteriza pelo conjunto de atividades destinadas a identificar e minimizar e/ou eliminar falhas no processo.

319

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

As falhas em um sistema operacional ocorrem quando uma função pretendida não é completada com sucesso. A técnica de FMEA tem como objetivos identificar e bloquear as causas das falhas. Esta idéia vem ao encontro da necessidade atual de melhoria contínua de produtos e de processos nas indústrias. Revelando os pontos fracos do sistema através de um melhor entendimento das etapas do processo existente na empresa, esta técnica propicia meios para alimentar atividades de melhorias contínuas.

320

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Os atributos ou características de qualidade críticas do comprimido são:

- a desintegração,
- a dureza,
- a friabilidade e
- o peso médio.

Essas características sofrem influência dos seguintes parâmetros:

- força de compressão,
- tipos de adjuvantes empregados e sua quantidade,
- umidade residual das partículas do grânulo e
- tamanho dos mesmos.

321

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Falhas na produção de comprimidos

1. LAMINAÇÃO
2. CAPEAMENTO "CAPPING"
3. PICKING E STICKING
4. COMPRIMIDOS SARAPINTADOS "MOTTLING"
5. VARIAÇÃO DE PESO
6. ESCOAMENTO DEFICIENTE
7. VARIAÇÃO DA DUREZA
8. MISTURA DEFICIENTE
9. COMPRIMIDO FRIÁVEL

322

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Para a compreensão da aplicação do FMEA é importante apresentar as características de qualidade críticas do comprimido e seus respectivos testes de avaliação, que estão demonstrados no Quadro 1.

323		IPOG	
A ANÁLISE DE RISCOS			
CARACTERÍSTICAS OU ATRIBUTOS DA QUALIDADE	VARIÁVEIS CRÍTICAS OU PARÂMETROS DE TESTE		
ASPECTO	Altura		
	Diâmetro		
RESISTÊNCIA FÍSICA	Dureza		
	Friabilidade		
UNIFORMIDADE	Peso Médio		
	Teor		
	Uniformidade de Conteúdo		
BIODISPONIBILIDADE	Dissolução		
	Tempo de desintegração		

324		IPOG	
A ANÁLISE DE RISCOS			
TESTES	OBJETIVOS		
Desintegração	Determinar se um comprimido se desintegra dentro do limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa.		
Dureza	Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo.		
Friabilidade	Friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste consiste em pesar com exatidão um mínimo de vinte comprimidos, introduzi-los no aparelho e submetê-los à ação do mesmo, retirando os comprimidos após efetuadas cem rotações em um período de cinco minutos. Remove-se, então, qualquer resíduo de poeira dos comprimidos e estes são novamente pesados. A friabilidade representa a diferença percentual entre o peso inicial e o final, em função da porcentagem de pó perdido.		
Determinação do peso dos comprimidos	A dose individual depende do tamanho do comprimido. Mediante a determinação do peso individual obtém-se a informação sobre a homogeneidade por unidade.		

325

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

- ▶ O **FMEA de Produto (DFMEA)** enfoca as falhas potenciais devido às deficiências do projeto em relação ao não cumprimento dos atributos ou características do produto. Formaliza e documenta o raciocínio da equipe ao longo das etapas do projeto, analisa como o produto pode falhar considerando os possíveis efeitos que geram as causas motivadoras da falha. Neste método se define as **necessidades de mudanças no projeto** e avalia alternativas para o mesmo, estabelece prioridades para a **ação de melhoria, define testes a serem realizados e identifica características ou atributos críticos do produto.**

326

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

- ▶ O **FMEA de Processo (PFMEA)** enfoca as falhas potenciais devido ao não cumprimento dos objetivos pré-definidos, acompanha as etapas e parâmetros de processo tendo como base as **não-conformidades** do produto com as especificações do projeto. Neste método se define as necessidades de alterações do processo, estabelece prioridades para ação de melhoria e auxilia na execução do **plano de controle do processo.**

327

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

- ▶ O **DFMEA** requer a participação de um time multifuncional e sua realização no momento certo, ou seja, logo nas fases iniciais do processo de desenvolvimento de um produto, possibilita uma redução de ocorrência de potenciais falhas de forma eficiente. Ao longo do desenvolvimento de um produto, o **DFMEA** pode sofrer diversas revisões, permitindo que as atuais considerações sejam incorporadas no documento. Os resultados alcançados através do cálculo do **Risk Priority Number (RPN)** no DFMEA não são recomendados como critério único para análise de necessidade de tomada de ação para **mitigação dos riscos**

328

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

O DFMEA deve:

- ▶ Ser iniciado antes da finalização da **concepção do projeto**;
- ▶ **Ser atualizado continuamente, sempre que houver qualquer mudança, ou informação adicional**;
- ▶ Estar completo **antes do projeto de produção** ser entregue;
- ▶ Ser uma fonte de lições aprendidas, para interações de futuros projetos.

329

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

Objetivos do DFEMEA

- Ajudar na análise de um novo processo;
- Identificar modos de falhas dos processos, e seus efeitos sobre o cliente;
- Identificar variáveis de processo, nas quais serão focalizados vários controles;
- Identificar características especiais;
- Estabelecer prioridades para ação;
- Documentar o raciocínio das mudanças de processo.

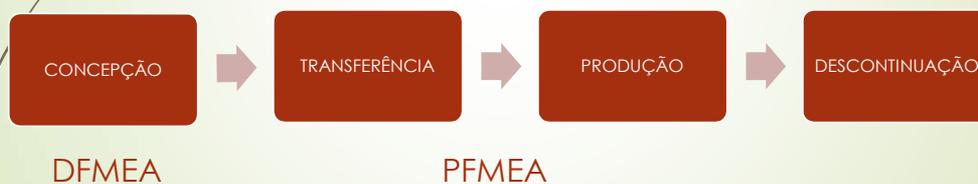
330

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

O FMEA de Processo deve:

- Ser iniciado antes ou durante o estágio de execução;



331

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG

- No **FMEA de produto**, a primeira coluna à esquerda indica quais **características/atributos** estão sendo analisadas. Ou seja como os materiais, máquinas, método de produção podem alcançar as características desejadas para o produto.
- No **FMEA de processo**, a primeira coluna seria análise das **operações unitárias** que podem impactar nos requisitos especificados do produto.
- Veja a tabela a seguir um modelo de impacto da etapa do processo nas variáveis do produto.

332

VARIÁVEIS OU PARÂMETROS DE TESTE	OPERAÇÕES UNITÁRIAS			
	MISTURA	COMPRESSÃO	GRANULAÇÃO	SECAGEM
DISSOLUÇÃO	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Vermelho
DESINTEGRAÇÃO	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Vermelho
DUREZA	Amarelo	Amarelo	Verde	Vermelho
ESTABILIDADE	Verde	Verde	Verde	Vermelho
UMIDADE	Verde	Verde	Verde	Vermelho
UNIFORMIDADE	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Amarelo
TEOR	Verde	Vermelho	Verde	Verde
DEGRADAÇÃO	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo
FRIABILIDADE	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo
MICROBIOLÓGICO	Verde	Verde	Amarelo	Verde

CRÍTICO PARA O
CONTROLE DA QUALIDADE

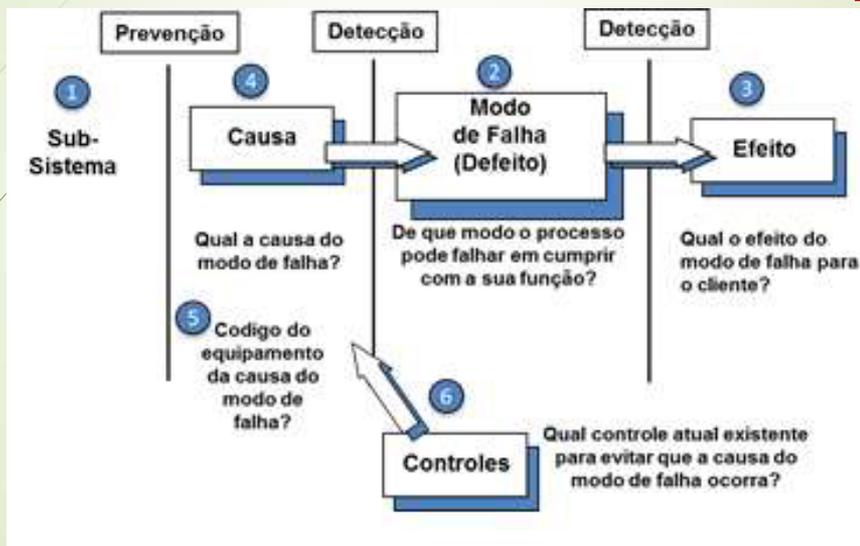
CRÍTICO PARA O
CONTROLE EM PROCESSO

NÃO CRÍTICO PARA
A QUALIDADE

333

A ANÁLISE DE RISCOS

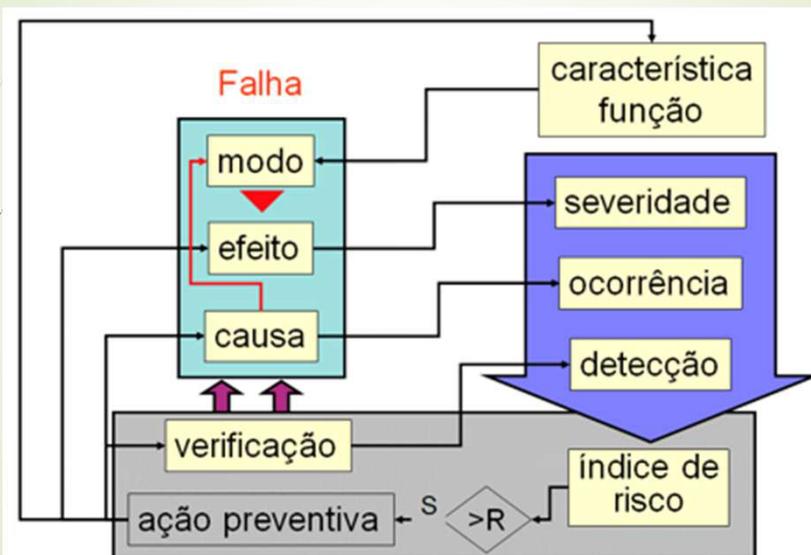
IPOG

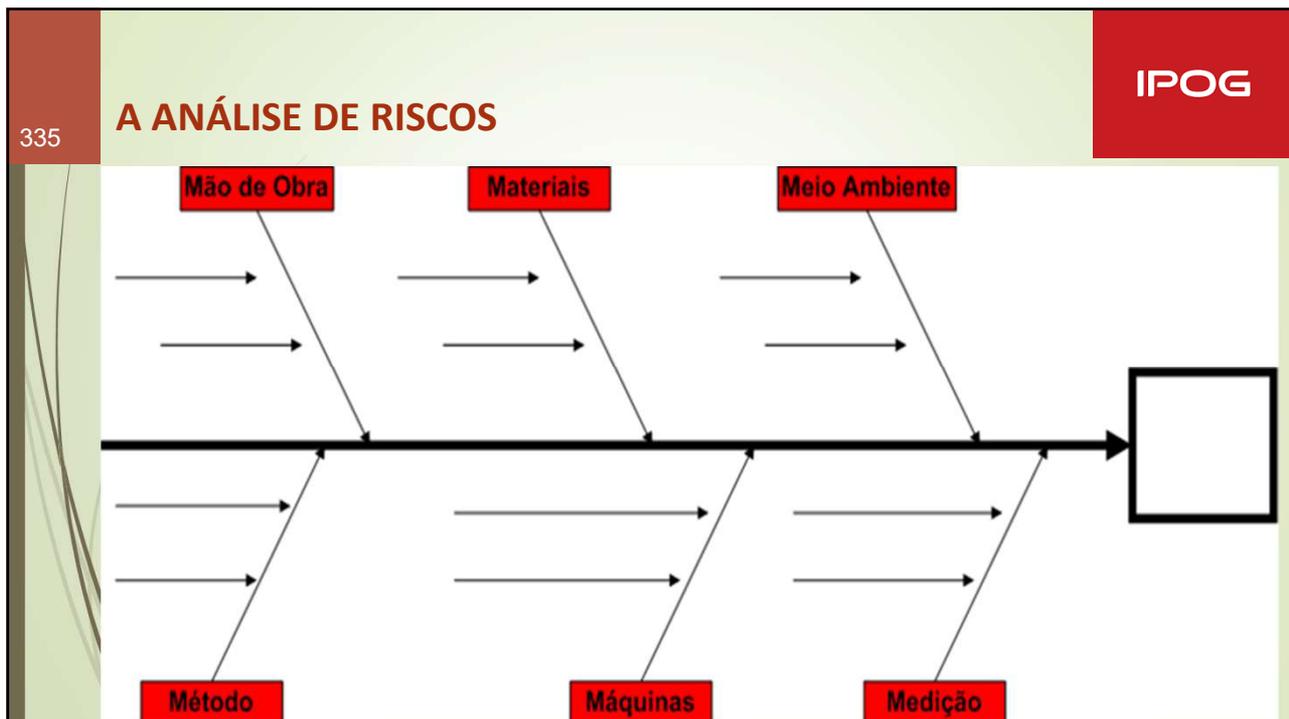


334

A ANÁLISE DE RISCOS

IPOG





ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	SOLUÇÕES	DETECÇÃO
Resistência física (Mecânica)	Laminação "Binding"	lubrificação insuficiente, umidade alta, matrizes e punções sujos.	alta variação de peso e da concentração do fármaco nos comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar pré-compressão. - Diminuição da velocidade de produção. - Diminuição da pressão na compressão. - Uso de punções planos que permite eliminar tensão adicional. - Observar percentual de umidade na formulação. - Aumentar o lubrificante, - Aumentar o tempo de secagem, - Limpeza e ajuste da matriz e dos punções. 	Teste de friabilidade

ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	AÇÕES	DETECÇÃO
Resistência física	Capeamento "capping"	<ul style="list-style-type: none"> - Grânulos muito secos - Cristais muito grande - Falta de aglutinante - Elevado número de partículas pequenas, (o granulado não deve ter mais de 20% de partículas muito pequenas); - força de compressão excessiva - Velocidade exagerada de compressão - Presença de muito ar absorvido (após a compressão direta o ar aprisionado expande e abre o comprimido) - Punções e matrizes sujos ou rugosos. 	alta variação de peso e da concentração do fármaco nos comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> -ajuste da força de compressão, -desaeração do material, -aumento do aglutinante -limpeza do sistema das matrizes e dos punções. 	Teste de friabilidade

ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	AÇÕES	DETECÇÃO
Resistência física	Problemas de aderência "STICKING / PICKING"	<p>Granulado demasiado úmido.</p> <p>Absorção de umidade durante a compressão.</p> <p>Umidade libertada no interior do comprimido.</p> <p>Emprego de punções e matrizes riscados.</p> <p>Existência de folgas entre a matriz e punção inferior.</p> <p>Deficiente quantidade de lubrificante.</p> <p>Constituintes de baixo ponto de fusão</p>	alta variação de peso e da concentração do fármaco nos comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> -ajuste da força de compressão, -desaeração do material, -aumento do aglutinante -limpeza do sistema das matrizes e dos punções. 	Teste de friabilidade

339

ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	AÇÕES	DETECÇÃO
Uniformidade	VARIAÇÃO DE PESO	<ul style="list-style-type: none"> - Excesso de vibrações durante a compressão - Qualquer fator que possa alterar o processo de enchimento da matriz - Regulagem imperfeita da máquina rotativa; 	Falta de uniformidade de conteúdo	adição de um deslizante ou aumento da quantidade de lubrificante	Teste de peso

340

ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	AÇÕES	DETECÇÃO
Uniformidade	VARIAÇÃO DE TEOR	<ul style="list-style-type: none"> - Excesso de vibrações durante a compressão - variação de peso - Enchimento da matriz não uniforme. - Falta de aglutinante - Umidade baixa - Mistura heterogenea 	Falta de uniformidade de conteúdo	adição de um deslizante ou aumento da quantidade de lubrificante Regulagem da máquina	Teste de peso

341

ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	AÇÕES	DETECÇÃO
Biodisponibilidade	VARIAÇÃO DA DUREZA.	Depende do peso do material e do espaço entre os punções superior e inferior no momento da compressão. Pressão elevada de compressão Quantidade inadequada de aglutinantes	Comprimidos muito duros apresentam dificuldade de desintegração produzindo alteração na liberação do fármaco.	Quebrar e reprocessar os comprimidos adicionando aglutinante	Teste de dureza

ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	AÇÕES	DETECÇÃO
Uniformidade	MISTURA DEFICIENTE	Tempo de mistura inadequado na fase de adição do lubrificante, em conjunto com grande variação de tamanho de partículas, diferenças na densidade de pós e proporções entre os componentes. Lubrificantes e deslizantes podem não estar distribuídos regularmente. Tempo de mistura inadequado.	- origina escoamento deficiente, ou seja, o escoamento processa-se de forma não uniforme e os grânulos não se movem de maneira uniforme dentro das matrizes, isso se traduz na maior causa da falta de uniformidade de conteúdo.	Necessidade de otimização do processo de mistura, com base estatística – desvios padrões versus tempo de mistura, por exemplo. (Validação do processo de mistura e do equipamento). Tempo de adição do líquido de granulação e mistura (pode haver evaporação do líquido aglutinante, durante o processo) – Há necessidade de padronizar o procedimento, se possível utilizando o aglutinante seco, na mistura de pós, e adicionando o líquido de	Teor

ACQ	FALHA	CAUSA	EFEITO	SOLUÇÕES	CONTROLE
Uniformidade	COMPRIMIDO FRIÁVEL	<ul style="list-style-type: none"> - Forma inadequada do granulado - Tamanho insuficiente dos grânulos - Quantidade inadequada de deslizante - Pouca umidade na massa a comprimir - Pouco aglutinante 	Comprimidos friáveis desprendem partículas da sua superfície quando manuseados e podem criar sujeira excessiva durante os processos de compressão, drageamento e embalagem. Pode acarretar variação de peso e problemas de uniformidade de conteúdo (devido à erosão mecânica).	Quebrar e reprocessar os comprimidos adicionando aglutinante	Teste de friabilidade

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.3.3. O BIOLOTE

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

345

O BIOLOTE

IPOG

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter suas **propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas** dentro dos limites especificados durante todo seu prazo de validade

346

O BIOLOTE

IPOG

O estudo de estabilidade de medicamentos é um parâmetro imprescindível para avaliar o comportamento do produto em determinado espaço de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término de validade.

347

O BIOLOTE

IPOG

Este estudo fundamenta-se não só apenas no cumprimento de exigências legais, mas, igualmente na preocupação com o bem estar do paciente para o qual o medicamento se destina, uma vez que, a degradação do produto instável pode levar a formação de compostos tóxicos, o que pode conduzir a uma **ineficácia terapêutica**, ou um **evento adverso**.

348

O BIOLOTE

IPOG

No Brasil, os estudos de estabilidade devem ser realizados segundo o Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na **Resolução – RE nº01, de 29 de julho de 2005**.

349

O BILOTE

IPOG

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de **fatores ambientais como temperatura, umidade e luz**, e de outros relacionados ao próprio produto como **propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem**

350

O BILOTE

IPOG

Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar uma variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações. Caso as variações de doseamento estejam entre 5,1% e 10,0% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será reduzido à metade, ou seja, será de 12 meses

351

O BIOLOTE

IPOG

O doseamento no momento zero não pode ultrapassar as especificações do produto de acordo com farmacopéias reconhecidas pela ANVISA ou, na ausência de informação farmacopéica, com o método validado de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Caso a especificação farmacopéica e/ou proveniente de método validado permita que o momento zero seja acima de 10% do declarado, a variação da queda deverá ser analisada em cada caso

352

O BIOLOTE

IPOG

Tipos de Estudos de Estabilidade

- Estudo de Estabilidade Acelerado
- Estudo de Estabilidade de Longa Duração
- Estudo de estabilidade de Acompanhamento

353

O BIOLOTE

IPOG

Estudo de Estabilidade Acelerado

O estudo de estabilidade acelerado é um estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento, sob temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e Umidade relativa $75\% \pm 5\%$.

354

O BIOLOTE

IPOG

Os resultados obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados e para avaliar o impacto de curtas exposições em condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer, por exemplo, durante o transporte.

355

O BIOLOTE

IPOG

Esse estudo deve ser realizado nos meses 0, 3 e 6 e contempla testes para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas especificadas na metodologia analítica de cada produto, deverá ser apresentado estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero, ou seja, será realizada uma análise completa ao início e ao final do estudo.

356

O BIOLOTE

IPOG

Estudo de Estabilidade de Longa Duração

O estudo de estabilidade de longa duração, conduzido em câmara climática sob temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e Umidade Relativa de $75\% \pm 5\%$, é projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado.

357

O BIOLOTE

IPOG

Os resultados obtidos serão utilizados para confirmar o prazo de validade do medicamento e também para fornecer embasamento quanto às condições de armazenamento.

358

O BIOLOTE

IPOG

A frequência dos testes no estudo de longa duração deve ser: 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas especificadas na metodologia analítica de cada produto, deverá ser apresentado estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero, ou seja, neste caso também deverá ser apresentada uma análise completa ao início e ao final do estudo

359

O BIOLOTE

IPOG

Estudo de estabilidade de Acompanhamento

Este estudo deve ser realizado a cada 12 meses, para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

Conforme **Resolução ANVISA nº 01, 2005**, o estudo de estabilidade de Acompanhamento deve ser conduzido em câmara climática a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e Umidade Relativa $75\% \pm 5\%$

360

O BIOLOTE

IPOG

Com a criação e aprovação da Lei dos Genéricos surgiram novos conceitos na área de medicamentos no Brasil, como os termos de **medicamentos genéricos, medicamentos similares, medicamentos inovadores ou referências**, equivalência farmacêutica e bioequivalência

361

O BIOLOTE

IPOG

O genérico é um medicamento similar e intercambiável com um medicamento inovador com comprovação da sua eficácia, segurança e qualidade, designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI). Já o medicamento inovador ou referência é o primeiro registrado em órgão federal, detentor de patente e cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas antes da comercialização

362

O BIOLOTE

IPOG

Os medicamentos genéricos precisam conter o mesmo fármaco, mesma dosagem e mesma forma farmacêutica do medicamento referência podendo diferenciar quanto à formulação, o processo produtivo, embalagem e prazo de validade. Por esse motivo, os medicamentos genéricos, principalmente os sólidos orais, podem apresentar problemas relacionados à biodisponibilidade, sendo necessários os estudos de equivalência farmacêutica para comprovar a intercambialidade

363

O BIOLOTE

IPOG

A equivalência farmacêutica é determinada por ensaios físicos e físico-químicos comparativos entre o medicamento teste e o produto referência seguindo metodologias descritas em compêndios oficiais. Segundo a RE 31 (BRASIL, 2010d) que trata de ensaios de equivalência farmacêutica, os testes para identificação, caracterização da forma farmacêutica e teste de teor do fármaco devem ser realizados em produtos teste e referência com até seis meses de fabricação.

364

O BIOLOTE

IPOG

Além disso, determina que a equivalência farmacêutica precisa ser realizada, também, quando os medicamentos são **isentos do estudo de bioequivalência**.

365

O BIOLOTE

IPOG

Um dos testes mais importantes do estudo de equivalência farmacêutica é o **perfil de dissolução** comparativo entre os produtos teste e referência. A comparação das curvas obtidas é feita por análise estatística de modelo independente através da determinação de dois fatores: o fator de diferença (f_1), que calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis e o fator de semelhança (f_2), que mede a semelhança entre as porcentagens dissolvidas ponto a ponto dos perfis obtidos, sendo este, f_2 , o fator mais utilizado e mais importante nesse estudo.

366

O BIOLOTE

IPOG

Os valores de f_1 que asseguram a equivalência correspondem à faixa de 0 a 15%; quanto mais próximo de zero for o valor de f_1 , mais equivalente são os medicamentos. Entretanto, os valores de f_2 precisam estar na faixa de 50 a 100 para resultar em perfis equivalentes

367

O BIOLOTE

IPOG

O **estudo de bioequivalência** consiste em avaliar a velocidade e extensão de absorção de um fármaco em uma determinada forma farmacêutica a partir de parâmetros farmacocinéticos ($C_{máx}$, ASC) e comparar os resultados obtidos de um medicamento teste com os resultados de um medicamento referência.

368

O BIOLOTE

IPOG

Este estudo possui três etapas: **clínica** (seleção dos voluntários, administração dos medicamentos e coleta das amostras sanguíneas); **analítica** (análise da quantidade de fármacos nas amostras) e **estatística** (escolha do tamanho da amostra, número de voluntários e tratamento de dados).

369

O BIOLOTE

IPOG

Este estudo deve seguir o planejamento e apresentação descritos na legislação vigente com administração dos medicamentos teste e referência aos voluntários sob as mesmas condições experimentais e com coleta das amostras biológicas nos mesmos tempos.

Os produtos serão considerados bioequivalentes quando a média geométrica das razões dos parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} referência) e concentração máxima ($C_{máx}$ teste/ $C_{máx}$ referência) estiverem no intervalo de confiança compreendido entre **80% e 125%**

370

O BIOLOTE

IPOG

Uma alternativa a realização do ensaio de bioequivalência de medicamentos genéricos e referência é a realização de um **estudo de correlação in vivo-in vitro (CIVIV)**.

Este estudo permite relacionar os parâmetros in vitro com os dados in vivo e é um método alternativo para a análise de formulações que apresentam a dissolução como parâmetro limitante da absorção do fármaco

371

O BIOLOTE

IPOG

Além disso, a CIVIV pode ser utilizada em casos de **alterações pós-registro**, minimizando os estudos em humanos, e para os fármacos considerados bioisentos de estudos de bioequivalência

372

O REGISTRO

IPOG

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 10, DE 29 DE SETEMBRO DE 2016

Determina a publicação da “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)”, nos termos do art. 7º da Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 37 de 2011**, que dispõe sobre o **Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência**.

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.3.4. A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br

374

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

IPOG

O relatório sumário da validação do processo de fabricação trata-se do compilado das informações obtidas durante a validação de processo do medicamento **objeto de registro ou pós-registro**.

O objetivo do relatório sumário de validação é **conhecer o produto e seu processo produtivo** antes de submetê-lo ao registro, reduzindo assim a quantidade de **petições de pós registro**, tais como **alterações moderadas e maiores de processo**, conforme **Resolução específica de pós-registro de medicamentos**.

375

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

IPOG

Nas situações em que é permitido o registro com lotes piloto, os **dados de validação de processo completa não estão disponíveis**. Nestes casos, devem ser apresentadas as informações da primeira etapa da validação de processos - desenho do processo. Essa etapa é realizada durante o **desenvolvimento do produto e escalonamento da produção**, e deve estar contemplada no **Plano Mestre de Validação**.

376

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

IPOG

Trata-se da **definição dos parâmetros críticos para a qualidade do produto e os controles em processo** a serem utilizados na validação dos lotes industriais, visando à diminuição da variabilidade entre eles.

Na etapa de **desenho do processo** devem ser considerados os lotes de desenvolvimento (protótipos) e os lotes pilotos. Os resultados obtidos nesta etapa não necessariamente consistem da validação de processo propriamente dita, portanto os resultados não precisam ser conclusivos.

377

IPOG

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

Recomenda-se que o relatório sumário da validação de processo inclua os seguintes itens:

- I. Breve descrição do processo produtivo incluindo **parâmetros de operação**, limites do processo e entrada de materiais;
- II. Identificação de todos os lotes avaliados, incluindo lotes de desenvolvimento e pilotos. A empresa poderá fazer um comparativo das diferenças entre os processos de cada lote e discutir os pontos que levaram a definição do processo final;
- III. Resumo das **etapas críticas e variáveis** presentes nas atividades e procedimentos do processo a ser avaliado e as respectivas justificativas;

378

IPOG

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

- IV. Lista dos equipamentos/instalações a serem utilizados durante o **desenvolvimento do produto e escalonamento da produção**;
- V. Justificativa dos **controles em processo** propostos, dos respectivos critérios de aceitação e frequência dos testes a serem aplicados durante e após a validação;
- VI. **Plano de amostragem projetado para os lotes de validação, com justificativa para a escolha dos pontos**;
- VII. Métodos para registro e avaliação dos resultados;

379

IPOG

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

- VIII. Avaliação do processo em condições extremas (**testes desafio/“pior caso”**) em lotes de desenvolvimento (escala laboratorial) ou lotes pilotos, nos quais se pode determinar a **robustez do processo**;
- IX. Resultados obtidos, **considerando os desvios observados**;
- X. Cronograma de atividades de validação; e
- XI. Conclusão, incluindo a **avaliação de risco sobre a possibilidade de reprodução em escala comercial**. A ausência das demais informações citadas nessa orientação deve ser tecnicamente justificada.

380

IPOG

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

A documentação em cada fase do **ciclo de vida do processo de validação** é essencial para uma comunicação eficaz em projetos complexos e multidisciplinares.

É importante para que os conhecimentos adquiridos sobre um produto e processo sejam acessíveis e compreensíveis para todos os envolvidos em cada **etapa do ciclo de vida do produto**.

A transparência da informação e acessibilidade são princípios fundamentais do método científico.

381

A VALIDAÇÃO PROSPECTIVA

IPOG

Eles também são essenciais para permitir que as unidades organizacionais responsáveis tomem decisões confiáveis baseadas em evidências e que, finalmente, apoiem o lançamento de um **produto seguro** para o mercado.

A validação deve ser realizada de acordo com os **princípios de Boas Práticas de Fabricação e Controle**.

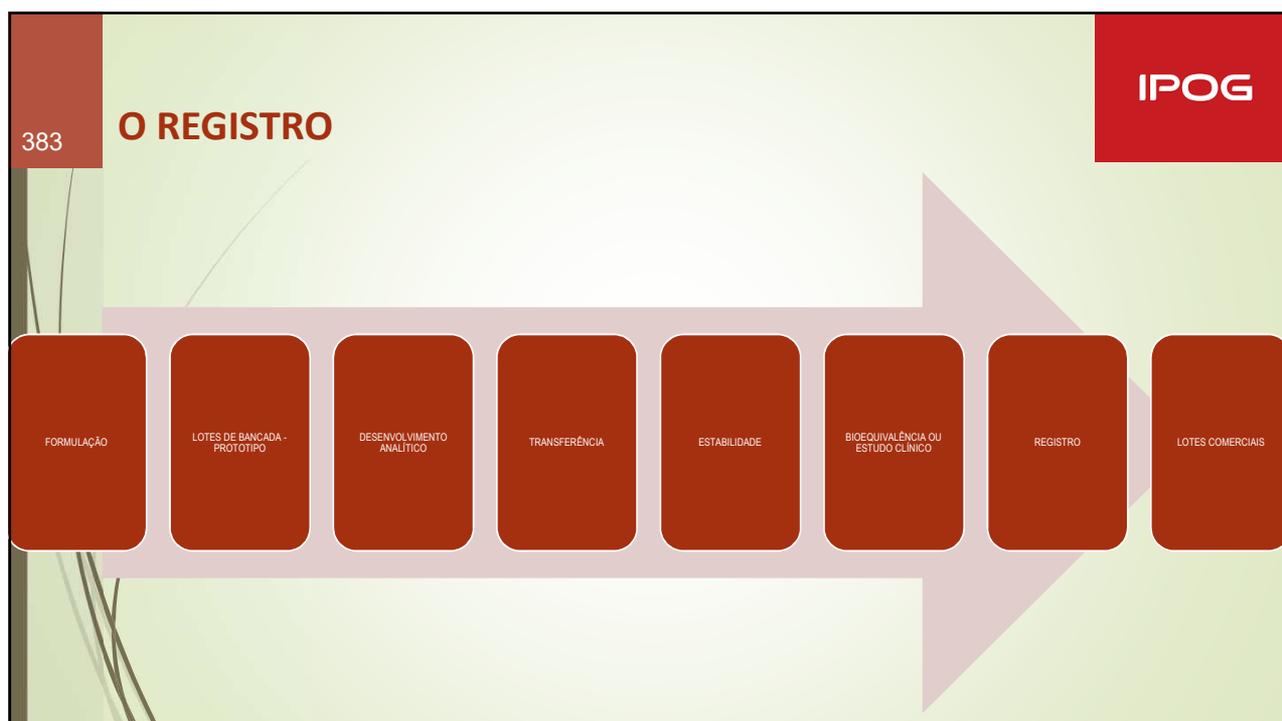
Os dados devem ser mantidos no local de fabricação e disponibilizados para consulta.

GERENCIAMENTO DE RISCO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1.3.4. O REGISTRO

IPOG

Prof. José Simões
CRF SP 14.919
simoesjr@uol.com.br



384 **O REGISTRO** IPOG

RESOLUÇÃO - RDC Nº 60, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014

Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

385

O REGISTRO

IPOG

RESOLUÇÃO - RDC Nº 20, DE 13 DE MAIO DE 2015

Altera a Resolução-RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.

386

O REGISTRO

IPOG

Seção IV
Da Documentação Técnica da Qualidade

Art. 22. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar **relatório técnico** contendo as seguintes informações:

387

O REGISTRO

IPOG

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):
II - sobre o desenvolvimento da formulação:
III - sobre o produto terminado:
IV - sobre a produção do produto terminado:
V - sobre o controle de qualidade das matérias-primas:
VII - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional;
VIII - sobre o envoltório intermediário:
IX - sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial:
X - sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:

388

O REGISTRO

IPOG

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

a) nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB);
b) estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa;
c) propriedades físico-químicas: forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa;

389

O REGISTRO

IPOG

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

d) nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com os respectivo(s) endereço(s) e **documento do órgão oficial sanitário do país de origem** comprovando autorização para a **atividade de fabricar IFA**;

e) descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica;

390

O REGISTRO

IPOG

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

f) elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na **rota de síntese** e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre **potencial isomerismo estrutural e geométrico**, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar **polimorfos**, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre **impurezas**;

391

O REGISTRO

IPOG

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

g) **controle de qualidade:** especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA; e

392

O REGISTRO

IPOG

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

h) **estabilidade:** um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente*, incluindo os resultados de **estudos de degradação forçada** e condições de stress** e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem.

****RDC Nº 53, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2015**

393

O REGISTRO

IPOG

II - sobre o desenvolvimento da formulação:

- a) resumo sobre o **desenvolvimento da formulação**, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o **sistema de embalagem**;
- b) informações sobre a **compatibilidade do IFA com os excipientes**, **características** físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado;

394

O REGISTRO

IPOG

II - sobre o desenvolvimento da formulação:

- c) documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração;
- d) dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado(s) na formulação; e
- e) **justificativa no caso de excesso de ativo**.

395

O REGISTRO

IPOG

II - sobre o desenvolvimento da formulação:

- c) documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração;
- d) dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado(s) na formulação; e
- e) **justificativa no caso de excesso de ativo.**

396

O REGISTRO

IPOG

III - sobre o produto terminado:

- a) descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB);
- b) informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula, e indicação das respectivas referências de especificações de qualidade descritas na Farmacopéia Brasileira ou em outros códigos oficiais autorizados pela legislação específica vigente;

397

O REGISTRO

IPOG

III - sobre o produto terminado:

- c) descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado; e
- d) justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes.

398

O REGISTRO

IPOG

IV - sobre a produção do produto terminado:

- a) dossiê de produção referente a 1 (um) lote;
- b) nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração;

399

O REGISTRO

IPOG

IV - sobre a produção do produto terminado:

- c) fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os **pontos críticos do processo e os pontos de controle**, testes intermediários e controle do produto final;
- d) informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os **parâmetros** utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários;

400

O REGISTRO

IPOG

IV - sobre a produção do produto terminado:

- e) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades;
- f) controle das **etapas críticas** com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos **pontos críticos** identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo; e

401

O REGISTRO

IPOG

IV - sobre a produção do produto terminado:

g) **relatório sumário da validação do processo** de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão

402

O REGISTRO

IPOG

V - sobre o controle de qualidade das matérias-primas:

a) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento;

b) informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a **legislação específica vigente** sobre controle da **Encefalopatia Espongiforme Transmissível**; e

403

O REGISTRO

IPOG

V - sobre o controle de qualidade das matérias-primas:

c) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento.

404

O REGISTRO

IPOG

VI - sobre o controle de qualidade do produto terminado: a) especificações, métodos analíticos e laudo de análise, acompanhados de referência bibliográfica, incluindo **relatórios de validação de método analítico***; e

b) gráfico do **perfil de dissolução**, quando aplicável.

**RDC nº 166 de 25/7/17
revoga a RE nº 899, de 2003**

405 **O REGISTRO** IPOG

VII - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional;

- a) descrição do material de embalagem; e
- b) relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem.

406 **O REGISTRO** IPOG

VIII - sobre o envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações;

IX - sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial: descrição do material de constituição do acessório e suas especificações; e

407

O REGISTRO

IPOG

X - sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:

a) relatório com os resultados dos **estudos de estabilidade acelerada e de longa duração** conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade;

RESOLUÇÃO - RE Nº 1, DE 29 DE JULHO DE 2005
Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade

408

O REGISTRO

IPOG

X - sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:

b) resultados de estudos de estabilidade para **medicamentos que, após abertos ou preparados,** possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original; e

c) resultados do **estudo de fotoestabilidade** ou justificativa técnica para a isenção do estudo;

RESOLUÇÃO - RE Nº 1, DE 29 DE JULHO DE 2005
Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade

409

O REGISTRO

IPOG

Seção I Dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução

Art. 40. A petição de solicitação de registro de medicamentos similares e genéricos, além da documentação citada nas Seções III e IV do Capítulo III, deverá estar acompanhada de **certificado de equivalência farmacêutica e certificado de perfil de dissolução e relatório de desenvolvimento do método de dissolução**, conforme legislação específica vigente (**Resolução RDC nº 31, de 11/08/2010**).

410

O REGISTRO

IPOG

Seção I Dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução

Parágrafo único. Este artigo não se aplica caso a fabricação do medicamento genérico ou similar e do medicamento de referência for realizada em um mesmo local de fabricação, com formulação, processo de produção e equipamentos idênticos.

411

O REGISTRO

IPOG

Seção II Dos Estudos de Bioequivalência

Art. 42. O estudo de bioequivalência ou testes para a bioisenção deverão ser realizados, obrigatoriamente, com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

412

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IPOG

Delineamento de Formas Farmacêuticas - 4ª Ed. 2016
Aulton, Michael E. / Taylor, Kevin M. G.
Elsevier

Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos - 9ª Ed. 2013
Ansel, Howard C. / Allen, Lloyd / Popovich, Nicholas G.
Artmed

Biofarmacotécnica - Ciências Farmacêuticas
Storpirtis, Silvia / Eduardo Gonçalves, José
Guanabara Koogan

TECNOLOGIA FARMACÊUTICA Vol. 3
Prista, Luís Vasco Nogueira
Fundação Calouste Gulbenkian / Lisboa

Fmea - Análise Dos Modos de Falha e Efeitos
Palady, Paul
Imam