UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

PROPOSTA PARA ELABORAÇÃO DE UM PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS FARMACÊUTICOS

Cecília de Fátima Queiroz Rokembach

Porto Alegre, 2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

PROPOSTA PARA ELABORAÇÃO DE UM PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE PROCESSOS FARMACÊUTICOS

Cecília de Fátima Queiroz Rokembach

Orientador: Professor Dr. José Luis Duarte Ribeiro

Banca Examinadora:

Aírton Monza da Silveira, Dr.
Prof. Faculdade de Farmácia / ULBRA

Cláudia Medianeira Cruz Rodrigues, Dra.
Pesquisadora PPGEP / UFRGS

Fernando Gonçalves Amaral, Dr.
Prof. PPGEP / UFRGS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de

Produção como requisito parcial à obtenção do título de
MESTRE EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

Área de concentração: (Qualidade e Gerência de Serviços)

Porto Alegre, maio de 2004.

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Engenharia de Produção e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora designada pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção.

Prof. José Luis Duarte Ribeiro

Dr. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Orientador

Prof. José Luis Duarte Ribeiro, Dr.

Coordenador PPGEP/UFRGS

Banca Examinadora:

Aírton Monza da Silveira, Dr.
Prof. Faculdade de Farmácia / ULBRA

Claudia Medianeira Cruz Rodrigues, Dra.
Pesquisadora PPGEP / UFRGS

Fernando Gonçalves Amaral, Dr.
Prof. PPGEP / UFRGS

Dedico este trabalho aos meus familiares.
De modo especial à minha filha, Alice.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. José Luís Duarte Ribeiro pela orientação deste trabalho.

Aos meus familiares, especialmente a Daura C. Rokembach, pelo carinho e apoio durante o período de realização de meu curso de mestrado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), pela Bolsa de Estudos, possibilitando a minha dedicação ao desenvolvimento desta pesquisa.

Aos profissionais que participaram e integraram a equipe do projeto.

A empresa farmacêutica, que me recebeu com atenção durante os meses de pesquisa.

Aos professores e colegas do LOPP pelo auxílio e comentários sobre este estudo.

A Istefani Carisio, a Cláudia Rodrigues e Ceres Oliveira, pela amizade e coleguismo que estabelecemos durante este período.

A Deus pela oportunidade de crescer.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS **9**

RESUMO **11**

ABSTRACT **12**

INTRODUÇÃO **13**

1.1 Comentários Iniciais 13

1.2 Tema e Objetivos 15

1.3 Justificativa do Tema e Objetivos 15

1.4 Método de trabalho 17

1.5 Limitações 19

1.6 Estrutura 20

2 **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA** **22**

2.1 Validação e a Indústria Farmacêutica 22

2.2 A Validação de Processos e suas Alternativas na Indústria Farmacêutica 24

2.3 Princípios Básicos para a Validação 33

2.4 A Validação como um Projeto 35

2.4.1 Ferramentas da Qualidade 36

2.4.2 Participantes do Projeto 36

2.4.3 Papéis dos Participantes 38

2.4.4 Regras do Projeto 40

2.5 Organizar para a Validação 42

2.6 Documentação 46

2.6.1 Documentação da Qualidade 46

2.6.2 Documentação da Validação 48

3 **DESENVOLVIMENTO DO PROJETO** 59

3.1 Descrição da Empresa 59

3.2 Fase Conceitual 60

3.2.1 Definição do Escopo e Objetivos do Projeto 60

3.2.2 Definição da Equipe e Apresentação do Projeto 61

3.3 Fase do Planejamento 62

3.4 Fase da Execução 64

3.4.1 Revisão dos Conceitos sobre "Validação de Processos na Indústria Farmacêutica". 64

3.4.2 Definir o Objetivo do PMV 65

3.4.3 Descrição da Seção de Produção de Medicamentos Semi-sólidos 65

3.4.4 Descrição dos Processos da Seção de Produção de Medicamentos Semi-sólidos 67

3.4.5 Protocolos de Validação, Conceito, Conteúdo e Relação de Protocolos 83

3.4.6 Conceito e Conteúdo do Relatório de Validação. 85

3.4.7 Plano de Monitoramento do Processo 86

3.4.8 Critérios de Identificação de Situação. 87

3.4.9 Pessoal Apto à Aprovação da Validação 87

3.5 Fase Final 87

4 **PROPOSTA PARA O PLANEJAMENTO DE UM PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO** **92**

4.1 Fase Conceitual 99

4.1.1 Definição do Objetivo, do Escopo e das Metas 99

4.1.2 Esboço da Matriz de Responsabilidades 100

4.2 Fase de Planejamento 103

4.2.1 Aprovação da Matriz de Responsabilidades 103

4.2.2 Regras do Projeto 103

4.3 Fase de Execução 105

4.3.1 Revisão dos Conceitos sobre Validação e Definição do objetivo do PMV 105

4.3.2 Descrição da Seção e dos Processos 106

4.3.3 Protocolos de Validação: Conteúdo, Relação e Elaboração 108

4.3.4 Conteúdo dos Relatórios 109

4.3.5 Definir Pessoal Apto à Aprovação da Validação 110

4.3.6 Plano de Monitoramento do Processo 110

4.4 Fase Final 111

4.5 Considerações sobre a proposta 111

4.5.1 Vantagens 111

4.5.2 Desvantagens e Generalidades da Proposta 112

5 **COMENTÁRIOS FINAIS** **113**

5.1 Conclusões 113

5.2 Sugestões para trabalhos futuros 116

REFERÊNCIAS **117**

APÊNDICE A – CRONOGRAMA INICIAL DE ATIVIDADES 121

APÊNDICE B – FICHA DE REGISTRO DE REUNIÕES 123

APÊNDICE C – PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO 125

GLOSSÁRIO **132**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Método de trabalho 19

Figura 2 Modelo de Validação de Processo 24

Figura 3 Etapas da validação prospectiva 28

Figura 4 Modelo de validação retrospectiva 31

Figura 5 Seleção de candidatos para validação retrospectiva 32

Figura 6 Distribuição do nível de atividade ao longo do ciclo de vida de um projeto 35

Figura 7 Identificação dos participantes 37

Figura 8 Contribuição dos participantes do projeto 38

Figura 9 Exemplo de Matriz de Responsabilidades 42

Figura 10 Pirâmide 47

Figura 11 Ações básicas para elaboração de um documento normativo 48

Figura 12 Conteúdo do Plano Mestre de Validação 49

Figura 13 Conteúdo do PMV de acordo com a RDC 134 51

Figura 14 Categorias de Procedimentos Operacionais Padrão 52

Figura 15 Matriz de Responsabilidades- Lista de atividades do projeto 63

Figura 16 Organograma 66

Figura 17 Fluxograma do processo de produção de cremes 69

Figura 18 Equipamentos utilizados na produção do creme de dexametasona 70

Figura 19 Relação dos problemas com suas possíveis causas e as etapas 71

Figura 20 Matriz da qualidade obtida no estudo do processo de produção da Dexametasona Creme 77

Figura 21 Priorização das características de qualidade do processo da Dexametasona Creme 77

Figura 22 Matriz das etapas do processo de produção da Dexametasona Creme 79

Figura 23 Priorização das etapas do processo da Dexametasona Creme 79

Figura 24 Matriz dos parâmetros 80

Figura 25 Priorização dos Parâmetros do processo 81

Figura 26 Diagrama de causa e efeito para a contaminação microbiológica 82

Figura 27 Diagrama de causa e efeito para a dosagem inadequada devido a variabilidade do teor 83

Figura 28 Lista de necessidades levantadas pela equipe 88

Figura 29 Tipos de Validação 94

Figura 30 Etapas da validação prospectiva 96

Figura 31 Etapas pós-validação Figura 23 Proposta para elaboração de PMV de uma seção de produção de medicamentos 97

Figura 32 Proposta para elaboração de PMV de uma seção de produção de medicamentos 98

Figura 33 Organograma da cadeia de comando do projeto 104

RESUMO

Este trabalho abordou o tema validação de processos farmacêuticos, tendo como objetivos o levantamento do referencial teórico relativo ao tema, o acompanhamento do projeto de elaboração de um Plano Mestre de Validação (PMV) em uma empresa Farmacêutica e a apresentação de uma proposta para a elaboração de um Plano Mestre de Validação de processos farmacêuticos. De acordo com a revisão da literatura, a validação na produção de medicamentos em empresas farmacêuticas deve ser resultado do trabalho de uma equipe de profissionais de diferentes departamentos da empresa. Este perfil multifuncional da equipe implica em comprometimento com o trabalho a ser realizado, definição de responsabilidades e atividades. A proposta apresentada sugere um caminho para a elaboração desse Plano, contemplando as validações do tipo prospectivas, através da abordagem de projetos e das etapas que o caracterizam: definição conceitual, planejamento, execução e conclusão. Além da revisão bibliográfica, a proposta foi concebida com base no trabalho realizado junto a uma empresa farmacêutica, resultando na construção de três fluxos, referentes a: tipos de validação, etapas da validação e etapas pós-validação. O trabalho prático conduzido junto à empresa permitiu a estruturação de um PMV para um processo de produção específico.

Palavras-chave: validação prospectiva; Plano Mestre de Validação; processos farmacêuticos.

ABSTRACT

The subject of this work is the validation of pharmaceutical processes, having as objectives a literature review on validation of pharmaceutical processes, the accompaniment of the elaboration of a Validation Master Plan (VMP) in a Pharmaceutical company, and the elaboration of a proposal for the conduction of the validation. In accordance with the literature review, process validation in pharmaceutical companies must be a result of teamwork, involving professionals of different departments of the company. Besides the multi-functional profile, it is necessary commitment with the work to be carried out, as well as a clear definition of responsibilities and activities. The presented proposal suggests a way for the elaboration of this Plan, contemplating prospectives validations, using the project approach and the stages that characterize it: conceptual definition, planning, execution and conclusion. Besides the literature review, the proposal was conceived also based on a case study conducted at a pharmaceutical company. The work contributed for the construction of three flows, concerning types of validation, stages of the validation and stages after-validation. The practical application allowed the construction of a VMP framework for a specific production process.

Key words: Prospective validation, Validation Master Plan, Pharmaceutical process.

INTRODUÇÃO

Este capítulo apresenta comentários iniciais, o tema e os objetivos do trabalho. Expõe, além disto, a justificativa do tema, o método de trabalho, sua estrutura e as limitações.

1.1 Comentários Iniciais

Pode-se verificar a preocupação com a qualidade e com os possíveis efeitos nocivos dos medicamentos desde os tempos antigos. Segundo Rozenfeld (1998), a história da identificação das reações adversas de medicamentos está ligada a da criação pelo Estado de normas para garantir a saúde da população contra o charlatanismo e a fraude. Isso ocorreu ao longo dos tempos, tendo como pano de fundo as mudanças sociais, o avanço das ciências básicas e, particularmente, a atuação da saúde pública, através dos seus órgãos de controle e regulamentação. Tais órgãos estão hoje implantados na maioria dos países.

As primeiras Farmacopéias surgiram na época do Renascimento, por volta de 1500 a 1750, e outras novas Farmacopéias foram criadas, mais tarde, em vários países no início do século XIX, estabelecendo-se pela primeira vez os padrões de pureza dos fármacos. Nesta época foi criado, também, o primeiro estatuto de controle da qualidade dos fármacos nos Estados Unidos. Nesse mesmo sentido, o de regular os medicamentos, no Brasil, em 1744, foi proibida a distribuição de drogas por estabelecimentos não habilitados; a fiscalização governamental passou a fixar multas, fiscalizar a conservação das drogas e dos vegetais medicinais e apreender estoques nos casos de violação da lei. Criou-se, também, a figura do profissional responsável (ROZENFELD, 1998).

De acordo com Rozenfeld, (1998), em 1937, o Congresso norte-americano aprovou o *Food, Drug and Cosmetic Act*, alterando o regulamento dos medicamentos e influenciando outros países. A nova legislação proibiu a comercialização de novos fármacos sem a autorização do FDA (*FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)*, concedida mediante comprovação de sua segurança pelo fabricante. Na mesma época, entre a segunda metade do século XIX e a primeira metade do século XX, no Brasil, apareceram as primeiras regulamentações para garantir a qualidade dos medicamentos.

Já no âmbito internacional, desde 1965, representantes dos países-membros da Comunidade Econômica Européia elaboraram normas para harmonizar dispositivos legais e reguladores. Difundiu-se para todos os países a obrigatoriedade da autorização pré-comercialização, posterior à comprovação, pelo fabricante, da qualidade, da inocuidade e da eficácia, mediante os resultados dos ensaios experimentais e clínicos (*MINISTÉRIO DE SANIDADE Y CONSUMO apud* ROZENFELD, 1998).

Mais recentemente, no Brasil, foi criada pelo Ministério da Saúde a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 19 de abril de 1999 (LARA; MOREIRA, 2003). O modelo adotado no Brasil, conforme Prado Neto (2000), é similar ao das agências européias e dos Estados Unidos e apresenta como missão, proteger a saúde da população através do controle de produtos, bens e serviços que são submetidos à Vigilância Sanitária.

Esta seqüência de fatos conduziu à pesada regulamentação que recai sobre os produtos farmacêuticos que, segundo Rozenfeld (1998), se deve, inicialmente, à necessidade de normatizar a competição entre os fabricantes e, em parte, ao impacto da difusão dos eventos adversos pela utilização de medicamentos nocivos.

A crescente globalização e uso de normas internacionais visando a garantia de qualidade, aliada ao crescimento da concorrência no setor farmacêutico, fizeram com que as empresas fossem obrigadas a buscar a excelência em processos e produtos. Segundo Blecher *et al.* (2001), as empresas, em conseqüência do comércio de excipientes industriais farmacêuticos entre as nações, estão obtendo uma visão mais ampla de todo o sistema. Assim, a tendência é construir padrões globais de qualidade através de novas normas. Esses novos

padrões, por sua vez, tendem a favorecer o controle e a validação dos processos, por meio de procedimentos que buscam a homogeneidade da qualidade das substâncias a serem adquiridas.

Segundo Cerioni; Emanuelli (2002), o conceito de validação faz parte do conceito de qualidade, no qual a prevenção tornou-se primordial e economicamente mais interessante, principalmente em uma realidade cada vez mais competitiva. Hoje, a validação tornou-se uma das principais ferramentas da Garantia da Qualidade, contradizendo alguns conceitos ultrapassados de apenas se controlar a qualidade.

1.2 Tema e Objetivos

Esta dissertação aborda a "validação de processos na Indústria Farmacêutica". Esse é um tema que necessita ser desenvolvido considerando as exigências do mercado atual em relação à qualidade dos medicamentos, bem como às exigências de Agências reguladoras como a ANVISA (Agência de Vigilância Sanitária).

O objetivo geral desta dissertação é formular uma proposta para elaboração de um de um Plano Mestre de Validação de processos farmacêuticos. Como objetivos específicos, encontram-se:

- o estudo e levantamento do estado da arte relativo à validação apropriada aos processos das Indústrias Farmacêuticas.
- acompanhar o planejamento de um Plano Mestre de Validação em uma empresa Farmacêutica, através de uma pesquisa-ação.

1.3 Justificativa do Tema

Atualmente, as exigências de qualidade recaem sobre os mais diversos segmentos industriais, e a indústria farmacêutica, como parte do setor produtivo, é um deles. Entre as exigências de qualidade, destaca-se um dos itens abordados pela norma "*Quality System* (QS 9000)*"*: a validação. No âmbito da indústria farmacêutica Brasileira, esse também é assunto

de recente Resolução (BRASIL, 2001). O estudo deste tema tem sido conduzido com o objetivo de estabelecer princípios e conceitos dos procedimentos de validação, de forma a complementar outra legislação obrigatória do setor, as BPF (Boas Práticas para a Fabricação dos Medicamentos).

A norma "*Quality System* (QS 9000)" define a validação de processos como o estabelecimento de evidências objetivas de que um processo produz consistentemente um resultado ou um produto dentro de especificações pré-determinadas (FDA, 1999). Campenella *apud* Prosser (1999), por sua vez, conceitua a validação como o custo preventivo de estabelecer ações com o propósito de assegurar a capacidade de novos métodos de produção, processos, equipamentos, maquinários e ferramentas de executarem inicialmente e consistentemente dentro dos limites exigidos. Verifica-se, a partir dessas definições, que a validação deve possibilitar, por meio de evidências objetivas, ou seja, através de provas documentais, o estabelecimento e a execução de atividades que venham a garantir que os processos possam fornecer resultados e produtos dentro de especificações e que os elementos envolvidos no processo, tais como equipamentos, instrumentos de medição, utilidades e outros, estejam instalados e operando dentro do planejado.

Segundo Chow e Liu (1995), os conceitos de controle e validação de processos não são novos e estão bem estruturados em indústrias nos Estados Unidos. A indústria farmacêutica, no entanto, é diferente das outras indústrias em dois aspectos principais. Primeiro, os medicamentos produzidos são geralmente administrados em seres humanos. Por outro lado, na indústria farmacêutica, o tamanho de um lote (por exemplo, comprimidos), é usualmente medido na unidade de milhões de comprimidos. Dependendo do resultado de comprimidos amostrados, o lote todo pode ser aceito ou rejeitado, implicando em perdas consideráveis.

Alguns autores (CHOW; LIU, 1995; DONNA, 1997; PROSSER, 1999; SOFER; ZABRISKIE, 2000) têm abordado a questão da validação de processo na indústria farmacêutica. Entende-se tal preocupação, uma vez que, se esses processos não forem validados, podem acarretar em produtos que coloquem diretamente a vida humana em risco; causando, também, prejuízos para a imagem da empresa. A necessidade da validação parece ser bem aceita, mas para implementá-la é necessário que se conheça seu conceito, os tipos de

validação, onde eles podem ser aplicados, suas fases; enfim, é preciso entender o assunto, o que se pretende atingir com o levantamento do referencial teórico, que representa o primeiro objetivo específico do trabalho.

Além desse, o segundo objetivo específico, do trabalho, é de acompanhar e participar do planejamento de um Plano Mestre de Validação de processos em uma indústria farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, com a finalidade de colaborar com o entendimento de como o planejamento da validação ocorre na prática e quais as facilidades e dificuldades encontradas no seu desenvolvimento. Acredita-se que a carência de relatos de exemplos práticos, nesse sentido, possa justificar essa ação. Tendo em vista que, as próprias legislações não são suficientemente claras para facilitar o planejamento e a implementação da validação do processo.

Por fim, a formulação de uma proposta, apropriada á elaboração de um Plano Mestre de Validação de processos na Indústria Farmacêutica, justifica-se na medida que pode vir a facilitar o entendimento e a aplicação deste assunto, o qual já é conteúdo de nova Resolução (BRASIL, 2001). Segundo Tzortzopoulos (1999), uma das características mais importantes da modelagem está relacionada à visão sistêmica do processo, que demonstra que qualquer faceta do trabalho deve ser vista e analisada em relação ao todo. Além disso, conforme Bordin (2003), a modelagem possibilita que todos os intervenientes passem a ter uma visão global do processo e seus papéis e responsabilidades possam ser definidas de forma clara e sistêmica.

1.4 Método de Trabalho

O desenvolvimento desta dissertação foi elaborado a partir de três etapas, a saber (figura 1): a revisão bibliográfica, uma intervenção em uma empresa farmacêutica e a construção de uma proposta para a elaboração de um Plano Mestre de Validação. O levantamento do referencial teórico foi realizado durante todo o desenvolvimento da pesquisa, no sentido de fornecer embasamento para o trabalho proposto. A tarefa de revisão bibliográfica foi mais acentuada em primeiro momento, mas foi enriquecida ao longo do trabalho, conforme as necessidades apresentadas.

Foi efetuado levantamento do estado da arte, relativo a tipos de validação utilizados na indústria farmacêutica, onde se buscou conhecimento referente a conceitos, tipos de validação e orientações das normas, legislação vigente e farmacopéias. Esse levantamento está embasado em consultas a bibliografia publicada da área farmacêutica, a artigos científicos via base de dados, à Farmacopéia Brasileira, a normas de qualidade e à legislação da Agência de Vigilância Sanitária (Ministério da Saúde) vigente no Brasil. Essa revisão bibliográfica abrange, ainda, noções sobre gerenciamento de projetos e documentação da qualidade com o fim de reforçar a base teórica, necessária ao desenvolvimento do trabalho.

A segunda etapa aborda o estudo de uma empresa farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, seguindo os preceitos da pesquisa-ação. Neste estudo, foi realizado o acompanhamento de um projeto de planejamento de validação de processos. O estudo contemplou: formação de equipe para planejamento da validação de um processo específico, assistência e participação em reuniões de planejamento com a equipe envolvida (engenheiros, farmacêuticos e técnicos), identificação de etapas estabelecidas, identificação de limitações constatadas e análise e discussão dos resultados obtidos.

Para o acompanhamento e participação no projeto de planejamento de validação, o método de pesquisa científica utilizado, nesta dissertação, seguiu os preceitos da metodologia de pesquisa-ação. A pesquisa-ação consiste essencialmente em acoplar pesquisa e ação em um processo no qual os atores implicados participam, junto com os pesquisadores, identificando problemas coletivos, buscando e experimentando soluções em situação real (THIOLLENT, 1997). Uma característica dessa metodologia, que vale ressaltar, é a implicação recíproca dos atores e dos autores da pesquisa. Conforme conceitua Thiollent, a pesquisa-ação é:

> [...] um tipo de pesquisa social com base empírica, que é concebida e realizada em estreita associação com uma ação ou com a resolução de um problema coletivo, no qual os pesquisadores e os participantes da situação ou do problema estão envolvidos de modo cooperativo e participativo (1998).

Ainda, segundo Thiollent:

> [...] a pesquisa-ação pode permitir a captação de fenômenos interativos entre as pessoas e os grupos que participam do projeto e desemboca em propostas de mudança coletivamente cogitadas e negociadas, com pressupostos democráticos, o que chega a ser condição favorável a uma efetiva realização dos projetos (1997).

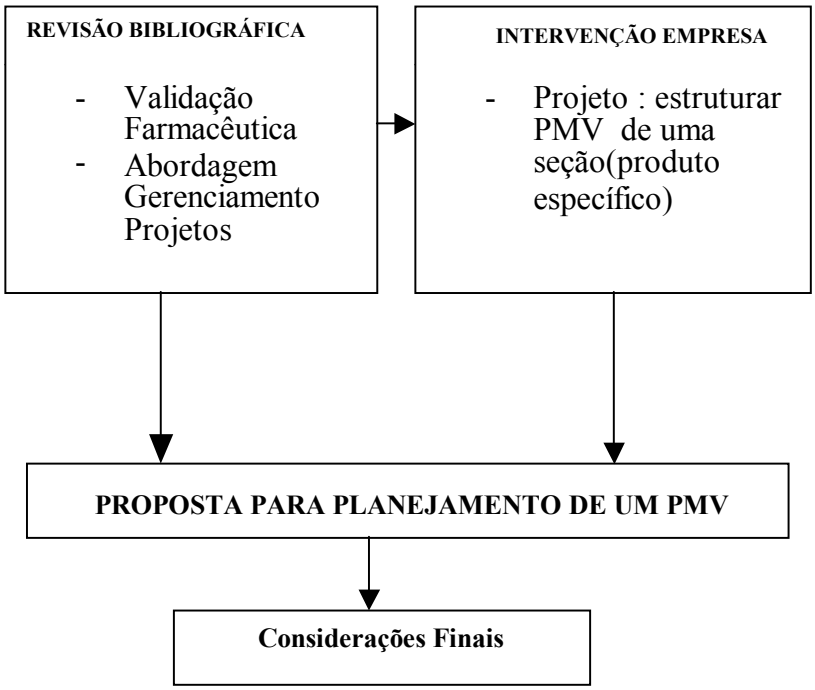


Figura 1: Método de trabalho

A terceira etapa envolve a elaboração de uma proposta para o planejamento de um Plano Mestre de Validação para os processos em estudo, fundamentada nas informações obtidas nas etapas anteriores, ou seja, na revisão bibliográfica e no acompanhamento do planejamento de um processo de validação.

1.5 Limitações

Este trabalho apresenta algumas limitações, entre as quais podem ser destacadas:

- O estudo de caso foi realizado em Empresa Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul que, devido à atual legislação, deverá realizar a validação de seus processos (BRASIL, 2003). Este trabalho não pretende avaliar a implementação e manutenção da validação.
- O estudo foi focado em um processo de produção de um produto específico e limita-se apenas a uma empresa da indústria farmacêutica, portanto, as generalizações deverão ser feitas com reservas.
- O enfoque da validação de processos fica restrito ao ambiente industrial farmacêutico.
- O modelo proposto não considera inicialmente custos envolvidos e tampouco proporá mudanças na cultura organizacional.
- A validação do modelo apresentado, através do emprego em outras empresas farmacêuticas, não faz parte deste estudo.
- A proposta apresentada nesta dissertação restringe-se a validações do tipo prospectivas.

1.6 Estrutura

A presente dissertação se encontra dividida em cinco capítulos, cujos conteúdos são descritos brevemente a seguir.

O primeiro capítulo traz uma introdução ao trabalho, colocando alguns comentários iniciais, tema e objetivos, justificativa do tema e dos objetivos, metodologia, assim como a estrutura do trabalho e suas limitações.

Na seqüência, o segundo capítulo apresenta uma revisão bibliográfica sobre validação de processos na indústria farmacêutica, noções sobre gerenciamento de projetos e documentação da qualidade.

O capítulo três apresenta o estudo aplicado e seus resultados. Este estudo foi focado em um processo de produção de um produto específico em uma empresa Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul.

O quarto capítulo abrange uma proposta para o planejamento de um Plano Mestre de Validação para uma seção de produção de medicamentos em empresas farmacêuticas resultante da integração das informações levantadas nos demais capítulos.

E por fim, o capítulo cinco é reservado às principais conclusões do trabalho realizado, e acrescenta sugestões para trabalhos futuros.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Validação e a Indústria Farmacêutica

A indústria de produtos farmacêuticos se enquadra na categoria das indústrias de processos, as quais, segundo Juran (1993), realizam em geral, alterações físicas e químicas nos materiais com o propósito de melhor adequação ao uso do consumidor. Atualmente, recaem sobre os produtos farmacêuticos uma pesada regulamentação.

Donna (1997) afirma que a validação de processos farmacêuticos é um dos maiores desafios que enfrentam atualmente as agências reguladoras, bem como os próprios gerentes industriais. Embora haja um consenso geral dentro da indústria farmacêutica a respeito da necessidade de validar seus processos, existe alguma divergência sobre as GMP *(GOOD MANUFACTURING PRACTICES)*, publicada pela FDA (*FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1987)*, um órgão regulamentador dos Estados Unidos, que aborda as Boas Práticas de Fabricação, incluindo o assunto validação. Uma das finalidades indicadas neste guia é a de assegurar que os ingredientes ativos sejam produzidos sob um sistema de garantia de qualidade, que garanta as características dos ingredientes para o seu uso posterior.

Apesar de existir um consenso sobre a necessidade da validação dos ingredientes ativos, permanece a dificuldade de decidir em que etapas da produção a validação deve ser aplicada. O FDA, *apud* Donna (1997) apresenta as quatro abordagens possíveis, a seguir:

- controlar e validar todas as etapas do processo de produção;
- controlar e validar todas as etapas críticas do processo de produção;

- controlar todas as etapas do processo e validar as etapas críticas do processo;
- controlar e validar as etapas finais.

Martinez *apud* Donna (1997) cita o terceiro cenário como a abordagem mais racional para as finalidades reguladoras, já que requer controles apropriados, que seguem as boas práticas de manufatura, em todas as etapas de produção, e a validação das etapas determinadas como críticas que, em geral, referem-se à qualidade e a pureza do produto químico farmacêutico. No entanto, observa-se que as estratégias de validação variam de fabricante para fabricante e, ainda, conforme a complexidade do processo e produto.

Amer *apud* Donna (1997) aponta uma possível abordagem para este assunto. Ele indica que, inicialmente, o projeto original do processo é revisto. Em seguida, o processo é subdividido em subsistemas, definem-se os componentes do sistema, são identificadas as especificações do projeto, assegura-se de que estas especificações estão de acordo com as boas práticas de manufatura, os protocolos são preparados com as especificações a serem utilizadas nas etapas do processo e, finalmente, testa-se o sistema para comprovar que ele se encontra dentro dos requisitos especificados. Normalmente, verifica-se que é possível produzir consistentemente com a mesma qualidade, eficácia, pureza e segurança.

De acordo com Chow e Liu (1995), a validação farmacêutica inclui a validação de equipamentos do laboratório, tais como os de Cromatografia a gás (GC), métodos de testes específicos baseados em processos do GC ou do HPLC (*HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY*) ou validação de fabricação para compostos específicos. A cromatografia, de acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988), *constitui processo de separação, identificação ou determinação quantitativa dos componentes de uma amostra.* A GMP (*GOOD MANUFACTURING PRACTICES)* requer que os fabricantes farmacêuticos estabeleçam a confiabilidade de resultados de teste. Mais especificamente, o GMP *(GOOD MANUFACTURING PRACTICES)* requer que: a exatidão, a precisão, o limite de detecções, os limites de quantificação, a linearidade, a escala e a reprodutibilidade dos métodos dos testes empregados estejam estabelecidos e validados. A validação de um instrumento, procedimento de teste, ou processo de fabricação é muito importante, já que as análises estatísticas dependem fortemente dos resultados de teste das amostras obtidas do instrumento, do procedimento de teste, ou do processo de fabricação. Se os mesmos não forem validados,

as conclusões extraídas destes resultados podem não ser confiáveis ou mesmo até serem falsas.

2.2 A Validação de Processos e suas Alternativas na Indústria Farmacêutica

Um projeto de validação é geralmente encaminhado para estabelecer evidência documental sobre o processo de produção proposto (CHAPMAN *apud* CHOW; LIU, 1995). A validação de processo tem sido definida como um programa documentado que fornece um alto grau de segurança de que o processo específico produz consistentemente um produto dentro de especificações pré-determinadas (*FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1987)*.

Segundo Weber (2001), a validação de processo pode ser estruturada em seis etapas (figura 2): o Planejamento, a Qualificação de Instalação (QI), a Qualificação Operacional (QO), a Qualificação Processo/Produto, Monitoramento do processo e Revalidação.

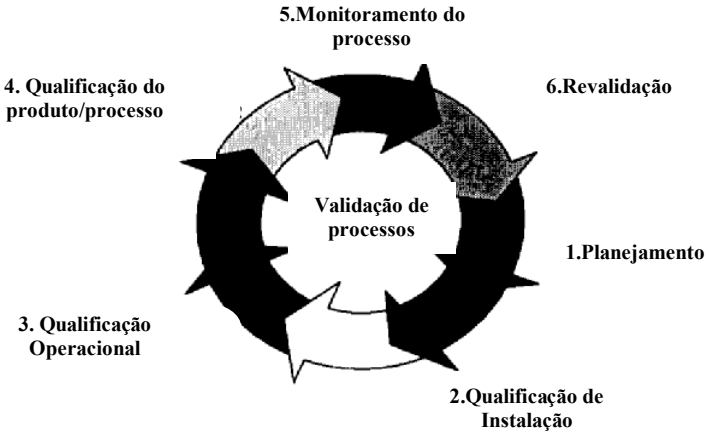


Figura 2: Modelo de Validação de Processo (WEBER, 2001)

Em relação à Qualificação de Instalação (QI) e à Qualificação Operacional (QO) a legislação farmacêutica define:

> Qualificação de Instalação (QI) é um conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que a instalação dos equipamentos, utilidades, instrumentos de pesagem e medidas e áreas de produção; na fabricação de medicamentos, foram selecionadas adequadamente e encontram-se corretamente instalados de acordo com as especificações estabelecidas (BRASIL, 2003, p.48).

> A Qualificação Operacional (QO) é um conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema apresenta desempenho, conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos, considerados na execução dos testes, devem ser identificados e calibrados antes de serem usados (BRASIL, 2003, p.48).

A Qualificação do Desempenho (Processo /Produto) é o estabelecimento de evidências objetivas de que o processo, sob condições previstas, produz consistentemente um produto dentro de todos os requisitos predeterminados (GHTF *apud* WHITBY, 2001).

Quanto a Revalidação, a Resolução RDC 210 define como:

> Repetição do processo de validação aprovado, que fornece a garantia de que as mudanças introduzidas no processo/equipamento, de acordo com as mudanças dos procedimentos, ou repetição periódica realizada a intervalos programados, não afetam adversamente as características do processo nem a qualidade do produto (BRASIL, 2003).

Esta Resolução recomenda que sejam programadas revalidações periódicas, mesmo que não haja mudanças intencionais, já que mudanças podem ocorrer por falhas humanas ou por desgaste de equipamentos.

Segundo a RDC 210 (BRASIL, 2003), existem duas abordagens para a validação do processo: a abordagem experimental (validação prospectiva e concorrente) e a abordagem baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva). Basicamente, os três tipos de validação de processos utilizados na indústria farmacêutica, são descritos da seguinte forma (CHAPMAN; KOLBERGER *apud* CHOW; LIU, 1995):

Validação Prospectiva é o estabelecimento de evidência documental de que o processo proposto baseia-se em um protocolo pré-planejado.

A validação prospectiva de um processo de produção é geralmente aplicada quando (CHOW; LIU, 1995):

- Dados históricos não estão disponíveis ou não são suficientes; e não é adequado testar os dados do material em processo ou do produto final.
- São usados novos equipamentos ou componentes.
- Apresentam-se modificações substanciais ou trocas no processo de produção, novos produtos ou reformulação de um produto já existente.
- Transfere-se um processo de produção de um laboratório de desenvolvimento para uma produção em escala.

Para a validação prospectiva, tem-se pouquíssima ou nenhuma informação sobre o processo de produção (como acontece, por exemplo, no caso de novos medicamentos). Este tipo de validação é trabalhoso e leva tempo para ser estabelecido. Ele requer que sejam produzidos e testados três lotes, e, se o produto final estiver dentro das especificações, o mesmo é liberado (CHOW; LIU, 1995). No caso da validação prospectiva (figura 3) não ser aprovada, a produção não é liberada até que se efetue uma validação adicional.

Na Legislação Brasileira consta que:

> A validação prospectiva é realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, através da análise dos riscos do processo de fabricação, o qual é detalhado em passos individuais; estes por sua vez, são definidos com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas (BRASIL, 2003, 19.4.1.1, p. 49).

A Legislação Brasileira (BRASIL, 2003) também considera que a validação prospectiva pode ser utilizada em caso de novos processos, sistemas, equipamentos ou instrumentos. Autores como Chow e Liu (1995) levam em conta que em outros momentos, que não no desenvolvimento do produto, a validação prospectiva pode se fazer necessária. Por

exemplo, a validação retrospectiva fica inviabilizada quando dados históricos não estão disponíveis ou não são suficientes. Neste caso, optar-se-ia pela validação concorrente. Mas, se neste momento, testar os dados em processo, ou os dados do produto final, fosse inviável, por algum motivo; então, a validação prospectiva se faria necessária.

Para que a validação prospectiva, segundo Chao *et al.* (1993), seja completada com sucesso é necessário um programa pré-planejado e organizado, com áreas claramente definidas de responsabilidade e autoridade. Uma estrutura de gerenciamento de projeto eficiente deverá ser estabelecida em seqüência para planejar, executar e controlar o programa. Sem responsabilidades claramente definidas, algumas partes do programa de validação podem não ser completadas por falta de quem as cumpra. O inverso, também, pode ocorrer, duas ou mais pessoas ou grupos podem assumir sozinhos responsabilidades, resultando em duplicação de esforços e desperdício de tempo e dinheiro. Conforme Chao *et al.* (1993), com um planejamento organizado pode-se minimizar esses problemas.

Um programa eficiente de validação prospectiva deve ser sustentado por documentação que se estenda desde o desenvolvimento do produto até a produção em escala (*full-scale)*. O pacote completo da documentação pode ser chamado, conforme Chao *et al.* (1993), como Arquivo Mestre de Documentação *(MASTER DOCUMENTATION FILE),* que deve fornecer um histórico completo do produto e explicar como um conceito de produto evolui até o ponto de ser passado para a produção em escala.

O arquivo será resultado do trabalho de muitas pessoas e deverá conter relatórios, procedimentos, protocolos, especificações, métodos analíticos e qualquer outro documento crítico pertencente à formulação e ao processo. Os relatórios devem ser atuais ou utilizar referências cruzadas para documentos formais, internos ou externos à organização. Em suma, o pacote deve conter um histórico completo do produto final a ser produzido. Torna-se, desta maneira, a fonte de referência para todas as questões relacionadas com a produção de qualquer produto da fábrica. Todavia, este documento não deve ser confundido com o Documento Mestre do Produto *(MASTER PRODUCT DOCUMENT).*

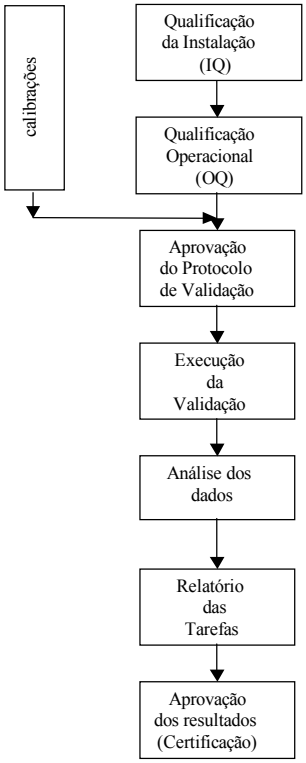


Figura 3: Etapas da validação prospectiva. Adaptado de Chapman *apud* Chow e Liu (1995)

O pacote de documentos que são necessários à produção do produto torna-se o Documento Mestre do Produto, e os itens que devem ser incluídos no mesmo, conforme Chao *et al.* (1993), são: registros de lotes produzidos, formulação mestre, fluxograma do processo, instruções de empacotamento, especificações, amostragens, métodos de testes e, dados de qualificação do processo. Cada um dos itens deve ser suficientemente detalhado, a fim de permitir que o Documento Mestre do Produto se torne um pacote simples e independente, que forneça toda a informação necessária para o *setup* e produção de um produto. No contexto nacional farmacêutico acredito que o termo Documento Mestre de Produto poderia ser substituído, sem prejuízo de entendimento, por Ordem de produção.

Validação Concorrente é o estabelecimento de evidência documental de que o processo proposto baseia-se em informações geradas durante a implementação atual do processo. É uma opção usada nas seguintes situações (CHAPMAN; KOLBERGER, *apud* CHOW; LIU, 1995):

- uma etapa de um processo é modificada;
- um fornecedor de um ingrediente inerte (excipiente) é trocado;
- o produto não é produzido com freqüência;
- quando um processo de revestimento ou a fórmula de uma solução para revestimento sofre alguma modificação;
- uma nova matéria prima deve ser introduzida;
- quando não existem dados suficientes ou disponíveis sobre o desenvolvimento de produtos já comercializados.

A validação concorrente pode fornecer informações valiosas para modificar ou corrigir o processo de produção quando um problema é encontrado durante a validação; conseqüentemente, um lote pode ser aprovado simultaneamente à sua produção.

Validação Retrospectiva é o estabelecimento de evidência documental de que o processo proposto baseia-se em uma revisão e análise de informações históricas (CHAPMAN; KOLBERGER *apud* CHOW; LIU, 1995).

Segundo o FDA (*FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1987)*, a validação retrospectiva é aquela de um processo para um produto já em distribuição, baseada na produção acumulada, análise e controle dos dados. Este tipo de validação utiliza informações e dados históricos, possivelmente fundamentados em registros de lotes, livros de registros da produção, gráficos de controle, testes e inspeção de resultados, queixas dos clientes, relatórios de falhas de campo e de auditorias.

Dados históricos devem conter informações suficientes para refletir com profundidade a imagem de como o processo tem operado, e se o produto tem estado dentro das especificações. Se os dados não forem coletados adequadamente, ou se dados apropriados

não forem obtidos em uma máquina que permita a análise adequada, a validação retrospectiva não é possível.

Informações incompletas desfavorecem a validação retrospectiva. Alguns exemplos de informações incompletas são:

- Queixas dos clientes que não tenham sido investigadas completamente para determinar a causa do problema, incluindo a identificação de queixas que são devidas à falhas no processo;
- Queixas investigadas, mas ações corretivas não são tomadas;
- Decisões de descartes e retrabalho não são registradas, investigadas ou justificadas;
- Excessivo retrabalho;
- Lacunas em registros de lotes, as quais não foram justificadas;
- Relatórios que não demonstram a variabilidade do processo.

Se dados históricos são coletados adequadamente e se são representativos do processo, pode ser conduzida uma análise para determinar se o processo tem sido operado sob estado de controle e se tem produzido consistentemente produtos dentro das especificações e atributos pré-determinados, realizando, então, a validação retrospectiva (figura 4).

Para que um produto seja considerado apto para uma validação retrospectiva, o mesmo deve ter um processo relativamente estável, isto é, seus métodos de produção devem ter permanecido sem mudanças essenciais por um determinado período de tempo. O primeiro passo na seleção de um produto é obter, para cada um, o resumo das mudanças nos métodos de fabricação; que em muitas companhias faz parte de um arquivo de registro de lote. Usando-se uma estimativa do volume da produção anual, seleciona-se um intervalo de tempo que represente os últimos vinte lotes (TRUBINSKI, 1993). Então, os dados dos testes em processo e dos testes finais do produto devem ser compilados e avaliados estatisticamente. A RDC 134 (BRASIL, 2001), da mesma forma, evidencia a necessidade de que a produção, durante o período anterior a validação, tenha se desenvolvido sem problemas. Além disso, a informação sobre problemas relacionados ao produto também é analisada. A Confiabilidade

do processo é demonstrada se, durante um tempo considerável, não há rejeições, reclamações, devoluções, reações adversas imprevistas, etc. (BRASIL, 2001).

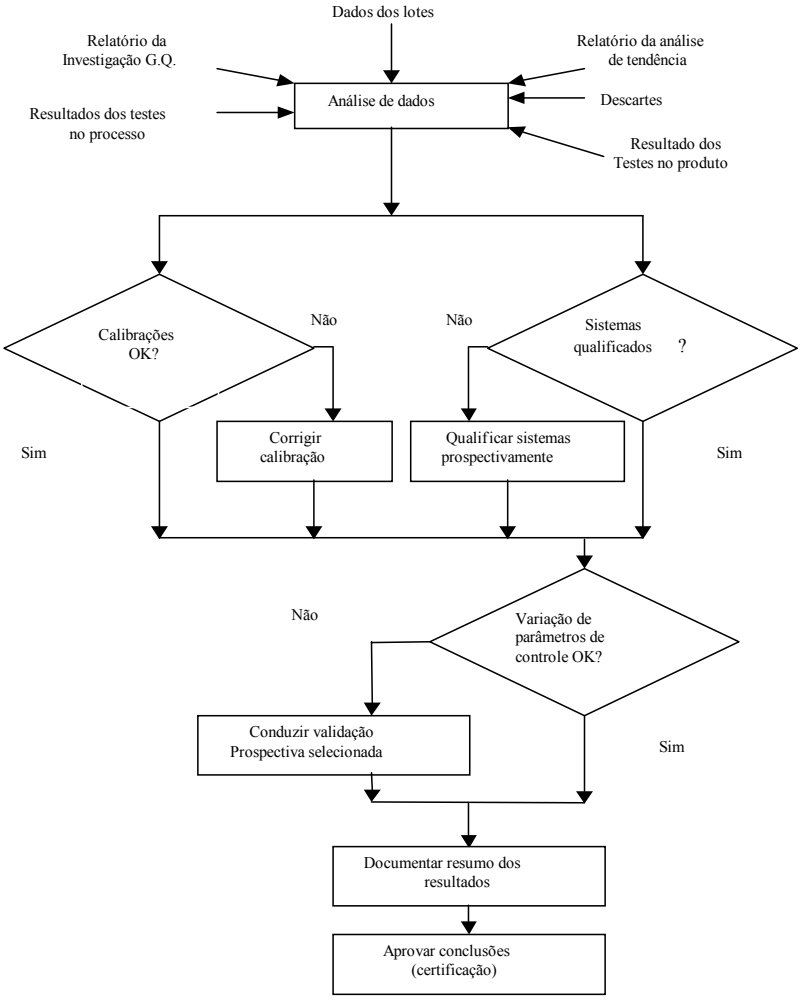


Figura 4: Modelo de validação retrospectiva. Adaptado de Chow e Liu (1995, p. 210)

O segundo passo, é localizar onde a situação de mudança no método de produção foi implementada nos últimos vinte lotes produzidos. O fato de uma mudança ter ocorrido, não desqualifica automaticamente o produto para a validação retrospectiva. Segundo Trubinski

(1993), deve-se verificar, antes, se as modificações particulares causaram resultados diferentes dos anteriormente obtidos nos demais lotes. Os autores sugerem uma investigação no histórico das seguintes mudanças antes de tomar-se alguma decisão para validar retrospectivamente: mudanças na formulação, envolvendo um ou mais ingredientes ativos ou excipientes-chave, introdução de novos equipamentos não equivalentes aos usados anteriormente, mudanças de testes do produto e, mudanças no método de produção.

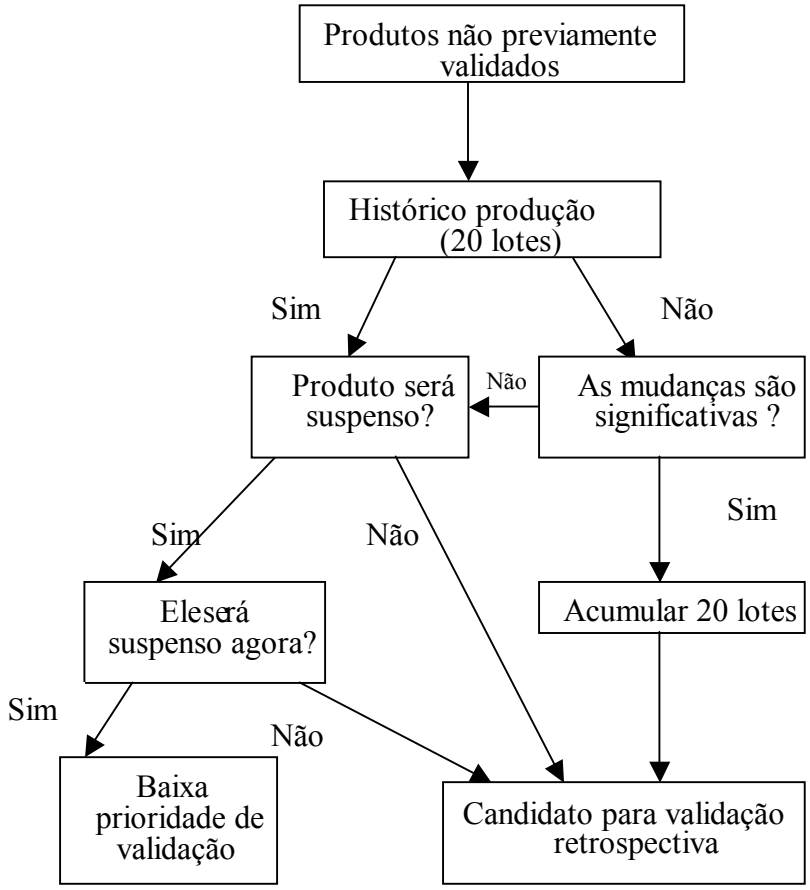


Figura 5: Seleção de candidatos para validação retrospectiva, adaptado de Trubinski (1993, p.252)

O terceiro e último passo, nessa seleção, é identificar que produtos serão provavelmente suspensos (descontinuados) ou reformulados, por causa de carência de mercado ou requisitos regulamentares. O conjunto destes eventos irá ditar quando um produto será um candidato viável para validação retrospectiva (figura 5). A indicação de um ou outro

tipo de validação, no processo de produção, depende do modo e do momento em que as informações para a validação são coletadas do processo.

2.3 Princípios Básicos para a Validação

A proposta de validação de processo é demonstrar a capacidade e reprodutibilidade do processo de produção (CHOW; LIU, 1995). Para garantir a uniformidade e integridade do lote de medicamentos produzidos, o GMP *(GOOD MANUFACTURING PRACTICES)*, um guia americano sobre as Boas Práticas de Fabricação e que aborda o assunto validação, requer validação do processo de produção com fins farmacêuticos.

Amer (2000) sugere que um Processo de Validação (PV) deve ser conduzido com os seguintes objetivos: garantir a qualidade do medicamento produzido e também a consistência das operações de produção e da reprodutibilidade do processo, demonstrar a robustez do processo, estabelecer a existência de um sistema de garantia de qualidade na organização, propiciar que o pessoal envolvido na produção seja treinado apropriadamente e qualificado para produzir o produto. Estas providências devem ser documentadas e fundamentadas por coleta de informações necessárias e testes apropriados com o propósito de demonstrar que o processo está capacitado a fazer o que foi proposto.

Com este fim, para produzir prospectivamente, geralmente, é desenvolvido um protocolo de validação. Esse protocolo é um documento da empresa, específico para cada atividade, que descreve os procedimentos a serem realizados na validação, incluindo os critérios de aceitação para aprovação de um processo de produção ou de parte do mesmo (BRASIL, 2003). Segundo Chow e Liu (1995), este protocolo é um documento escrito que define e detalha as partes críticas do processo de produção, estabelece a maneira como a validação deverá ser conduzida e lista critérios para uma validação bem sucedida. Um protocolo de validação deveria incluir, também, os procedimentos de produção, objetivos, planos amostrais e planos de testes.

É importante, para desenvolver um protocolo de validação, que se possua um bom conhecimento sobre o processo de produção. Chow e Liu (1995) sugerem que discussões com os projetistas sobre os estágios críticos, equipamentos a serem usados em cada um destes estágios, possíveis problemas, testes a serem executados, planos amostrais, critérios de aceitação e outras informações pertinentes devem ajudar a construir este protocolo.

Conforme o FDA (*FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1987)*, os princípios básicos para a validação são especificados como:

- Estabelecer que o equipamento utilizado no processo tem a capacidade de operação dentro dos parâmetros requisitados;
- Demonstrar através do controle e de monitoração que os instrumentos de medição são capazes de operar dentro dos parâmetros prescritos;
- Executar ciclos de réplicas rápidas representando a variação operacional requerida pelo equipamento, para demonstrar que o processo tem operado dentro dos parâmetros prescritos, e que o produto satisfaz às especificações de qualidade pré-determinadas;
- Monitorar o processo durante a operação rotineira. Quando necessário requalificar e recertificar o equipamento.

Similarmente, a Resolução RDC 210 (BRASIL, 2003) estabelece pré-requisitos para a validação de um processo produtivo. Conforme esta Resolução, antes de iniciar a validação do processo, deve-se qualificar os equipamentos, instrumentos de controle e a formulação utilizada na produção. A formulação do medicamento deve ser estudada e qualificada detalhadamente no estágio de desenvolvimento do produto. Ainda estabelece que outros aspectos de produção devem ser validados, o que inclui as utilidades (água, ar, nitrogênio e outras) e as operações de suporte, como limpeza e sanitização de equipamentos e instalações. A Resolução RDC 210 (BRASIL, 2003) ressalta, também, que fazem parte dos pré-requisitos para uma validação bem-sucedida, o treinamento adequado e a motivação do pessoal.

Em relação à Organização, consta da Resolução RDC 210, que:

> No organograma da empresa devem estar estabelecidas as responsabilidades para as atividades de validação. Para esta finalidade, a Diretoria da empresa deve definir uma pessoa responsável pelas atividades de validação (chefe de validação), que institui um grupo de validação (equipe, comitê). [...] O grupo prepara um programa de validação definindo suas prioridades, a programação, os recursos necessários, etc. O programa deve ser revisado e aprovado pelos setores envolvidos. A revisão final e aprovação são de responsabilidade do chefe de validação (BRASIL, 2003).

2.4 A Validação como um Projeto

Projetos podem ser definidos (HUBBARD *apud* MAXIMIANO, 2002) como tarefas finitas, complexas, singulares que com recursos limitados se compõem de inúmeras tarefas menores inter-relacionadas. Verzuh (2000), por sua vez, considera como projeto todo aquele trabalho que tem começo e fim e que acontece uma única vez. Pode-se distinguir projetos de operações permanentes dado que os mesmos possuem características opostas. As operações permanentes, de acordo com Verzuh (2000), geram produtos similares e não têm um fim determinado, enquanto os projetos assumem um caráter singular e temporário .

Um projeto, em geral, divide-se em quatro fases que compõem seu ciclo de vida (figura 6): a conceitual, a de planejamento, a execução, e a fase final. Para, Maximiano (2002), o ciclo de vida permite visualizar o projeto do início à conclusão, possibilitando o estudo e a aplicação sistêmica das técnicas de administração de projeto.

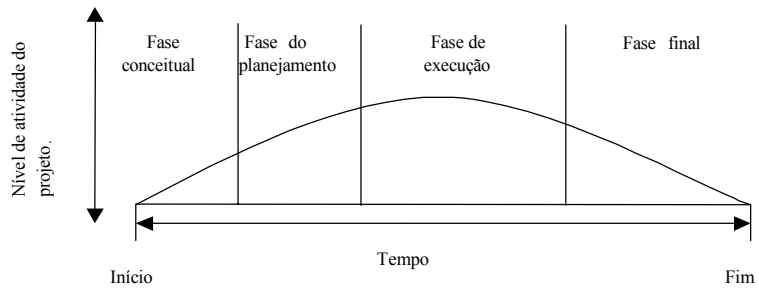


Figura 6: Distribuição do nível de atividade ao longo do Ciclo de vida de um projeto

Fonte: adaptado de Dinsmore, (1998)

Na fase de preparação (conceituação ou concepção), define-se o objetivo do projeto e seus planos preliminares, considerando as expectativas do cliente. O planejamento (estruturação) é a fase em que prevalecem atividades de detalhamento dos planos operacionais e a organização da equipe do projeto, mobilizando-se meios e recursos para a realização do mesmo. A execução (desenvolvimento e implementação) é a fase em que se colocam os planos em prática. Enquanto que, no encerramento, o projeto atinge o seu resultado (MAXIMIANO, 2002).

Conforme Keelling (2002), as organizações estão cada vez mais recorrendo ao uso de projetos para alcançar mudanças técnicas ou organizacionais, e sugerindo como exemplo, a introdução de novos sistemas de controle de qualidade. Nesse contexto, o processo de validação pode ser gerido como um projeto com suas respectivas fases. Segundo Prosser (1999), as atividades de validação são mais bem compreendidas como um projeto que possa ser desdobrado em uma série de subprojetos e controlado em suas divisões menores, que consistem em uma série de objetivos e tarefas previstas. Maximiano (2002) define subprojeto como uma parte de um projeto de grande porte, considerando como exemplo de subprojetos uma fase de um projeto ou uma tarefa específica.

2.4.1 Participantes do Projeto

Os participantes são todos que, de uma maneira ou de outra, possam colaborar no projeto. Segundo Verzuh (2000, p.61):

> Os clientes, as pessoas que tomam as decisões, os representantes e empregados pertencem obviamente a esse grupo, mas, no sentido mais amplo, qualquer um que participe do projeto e seja afetado por seus resultados é um participante.

Uma das primeiras tarefas a serem cumpridas, é a identificação dos componentes, já que os mesmos participarão das decisões nos estágios de definição e planejamento,

estabelecendo limites e metas do projeto. Neste sentido, é necessário definir as pessoas e suas responsabilidades.

Conforme Verzuh (2000), os participantes primários podem ser definidos em cinco categorias: o Gerente de Projeto, Equipe de Projeto, Gerenciamento Funcional, Apoios e Clientes. Cada um com seu papel a desempenhar, conforme apresentado na figura 7.

Fase do Projeto/ Atividade	Tipo de participante
Fase de Definição	
Estabelecer o propósito do projeto	Cliente
Criar organograma	Apoiador, gerência funcional, equipe
Criar matriz de responsabilidades	Cliente , apoiador e gerência funcional
Publicar a minuta do projeto	Gerente do projeto e apoiador
Definir processo de gestão de mudanças	Cliente, apoiador e gerência funcional
Plano de comunicação	Cliente, apoiador, gerência funcional, equipe
Fase do Planejamento	
Planejamento dos riscos	Cliente, apoiador, gerência funcional , equipe
Desenvolvimento de orçamento e cronograma detalhados	Cliente, apoiador, gerência funcional , equipe
Estimativas	Gerência funcional , equipe

Figura 7: Identificação dos participantes
Fonte: adaptado de Verzuh (2000, p. 62)

Cada participante tem sua contribuição a dar ao projeto (Figura 8), e todas essas contribuições são essenciais para assegurar o sucesso do mesmo. Para identificar estes participantes, Verzuh (2000) sugere que, ao invés de perguntar: “Quem é o cliente?” ou “Quem faz parte da equipe do projeto?”; pergunte-se: “Quem irá contribuir?”.

Papel	Contribuição
Gerente do projeto	Define, planeja, controla e lidera o projeto
Equipe do projeto	Habilidade e empenho para executar tarefas
Apoiador	Autoridade, dirige e mantém a prioridade do projeto
Cliente	Exigências do produto, verbas
Gerente de função	Política da Empresa, recursos

Figura 8. Contribuição dos participantes ao projeto
Fonte: Verzuh (2000, p.63)

2.4.2 Papéis dos participantes

O **Gerente de Projeto** tem como função estimular a integração dos recursos do projeto tais como: de pessoal, materiais, equipamentos e informações. Este gerente pode não ter autoridade sobre gerentes funcionais ou pessoal do cliente (DINSMORE, 1998).

O **Gerente de Apoio** (Apoiador ou Facilitador) é uma pessoa com autoridade formal, que é responsável pelo projeto e, segundo Verzuh (2000), pode usar seu poder em nome do Gerente de Projeto, aconselhar ou influenciar na prioridade do projeto. Em suma, vem a suprir a autoridade formal da qual carece, geralmente, o Gerente de Projeto na Organização. A importância do Gerente de Apoio advém da sua responsabilidade direta pelo sucesso do projeto. Responsabilidade esta, que está embasada em seu título e cargo na Organização. Sua principal tarefa é auxiliar a equipe de projeto a ter êxito. O papel do Gerente de Apoio é o de aconselhar o Gerente de Projeto e discutir o *status* do projeto regularmente, envolvendo-se no mesmo a fim de contribuir para a solução de possíveis problemas.

Dentre as formas que o Apoiador pode utilizar para contribuir com o sucesso do projeto, está a emissão de uma Minuta de Projeto para os prováveis componentes da equipe. Este é um documento em forma de memorando, que aponta o novo projeto, seu propósito e apresenta o Gerente de Projeto. Em um segundo momento, analisar e aprovar uma Declaração

de Trabalho (DT) elaborada pelo Gerente de Projeto. A Declaração de Trabalho apresenta uma lista de metas, limitações e critérios que possam contribuir com o sucesso do projeto e denominada por Verzuh (2000) como "regras do projeto". Esta DT fica sujeita a revisão, modificação e aprovação pelos integrantes da equipe.

Scholtes (2002, p.8) define o papel de líder de equipe como "a pessoa que dirige a equipe: convocando e sendo o facilitador de reuniões, resolvendo e delegando detalhes administrativos, orquestrando todas as atividades da equipe e supervisionando a preparação dos relatórios e apresentações*"*. Em seu livro, "Times da Qualidade", Scholtes (2002) parece englobar no líder da equipe os papéis de Gerente de Projeto (GP) e de Gerente de Apoio; mais tarde citados por Verzuh (2000), pois considera que: os líderes de equipe são supervisores ou gerentes na área do projeto que detêm autoridade, como gerente ou supervisor. Para Verzuh (2000), a representação da autoridade formal na organização, cabe ao Gerente de Apoio, que auxiliará o Gerente de Projeto através da mesma. Dinsmore (1998) considera, como Verzuh (2000), que o "padrinho" ou apoiador do projeto fornece apoio e assume a responsabilidade pelo sucesso ou fracasso do projeto e, dá apoio à fixação da autoridade necessária ao Gerente de Projeto.

A **Equipe do Projeto** é constituída por todos os grupos ou indivíduos que contribuem com seu tempo, habilidades e empenho para o projeto. A determinação de quem fará parte da equipe acontece no início do projeto, durante a definição e o planejamento. Esse processo termina quando os membros concordam com suas responsabilidades e papéis no projeto (VERZUH, 2000). Para Dinsmore (1998), a interatividade entre o Gerente de Projeto *(GP*) e a equipe é particularmente importante, pois são os membros da equipe que executarão a maior parte do trabalho necessário para se implantar um projeto. A natureza do projeto (SCHOLTES, 2002) determina quem serão os membros da equipe, selecionados de maneira que representem os diversos estágios do processo em estudo.

2.4.3 Regras do Projeto

Os projetos diferem um do outro quanto às pessoas, produtos, cronogramas e outros aspectos. Procurar fazer com que os participantes entendam e concordem com os caminhos que se pretende seguir é tarefa para o Gerente de Projeto, contando com a colaboração do Gerente de Apoio.

Verzuh (2000) afirma que três fatores dependem da redação das regras do projeto: o acordo quanto às metas do mesmo entre todas as partes envolvidas, o controle da abrangência do projeto e o apoio à gerência. Para que as metas e as limitações do projeto não venham a mudar todo o dia, todos os participantes devem aceitar as regras do projeto.

A fase inicial é a fase ideal para resolver diferenças de pontos de vista dos participantes. Deve haver, conforme Verzuh (2000), uma troca de opiniões entre os mesmos, levando ao acordo quanto às metas. Essas diferenças devem ser resolvidas no início, mesmo que haja pressão para que se dê andamento ao projeto. Para garantir que todos os participantes estão entendendo as regras e concordam com elas, Verzuh (2000) sugere quatro métodos: a minuta de projeto, a declaração de trabalho, a matriz de responsabilidades e o plano de comunicação. Eles formam o documento contendo as regras de projeto.

A **Minuta de Projeto** é um documento que anuncia o início do projeto, na qual deve constar o propósito e uma declaração de apoio da gerência ao gerente do projeto. Pode ter a forma de uma carta, memorando ou até mensagem de correio eletrônico. Sua intenção, na prática, é criar o projeto e o Gerente de Projeto. O termo minuta de projeto também é utilizado para se referir ao documento de definição do projeto, que Verzuh (2000) denomina como declaração de trabalho.

A **Declaração de Trabalho (DT)** apresenta uma lista de metas, limitações e critérios de sucesso do projeto, chamadas de regras do projeto. Depois de redigida, a DT é submetida aos participantes para que façam as devidas modificações e, então, aprovem o seu conteúdo. A DT é uma ferramenta que esclarece as responsabilidades e ações que fazem parte do relacionamento entre os participantes. Esta declaração deve conter no mínimo a declaração de

propósito, que é a resposta ao porquê do projeto; a declaração do escopo (abrangência); resultados (o que o projeto deve produzir); estimativas de custos e prazos; objetivos; participantes e cadeia de comando (quem está subordinado a quem) (VERZUH, 2000).

A **Matriz de Responsabilidades (MR)** *estabelece as principais atividades do projeto e os grupos de participantes-chave* (VERZUH, 2000). Através desta matriz (figura 7), todos os participantes da equipe têm uma visão clara das atividades e de suas responsabilidades. Desta forma, conforme Verzuh (2000), evita-se possíveis falhas na comunicação entre os departamentos envolvidos. No Mapa de Distribuição, Scholtes (2002) lista a pessoa responsável por cada atividade enquanto Verzuh (2000) utiliza o nome dos departamentos, ou nome da equipe ou, ainda, o nome do cargo/função. O posicionamento de Verzuh (2000) leva a entender que, mesmo com a mudança da pessoa titular do cargo/função, equipe ou departamento, a responsabilidade pela atividade, a princípio, não mudará.

Os códigos utilizados na matriz de responsabilidades (figura 9) são os mais usuais e indicam, segundo Verzuh (2000): o nível de envolvimento, o papel de autoridade e responsabilidade de cada participante. O código E indica a responsabilidade sobre a execução, caracterizando o grupo que fará a atividade. O código C sinaliza para quem precisa ser consultado quando da execução da atividade. O grupo ou as pessoas que precisam ser somente informadas sobre as atividades indica-se com o código I. E, por fim, utiliza-se o código A para o indivíduo ou grupo que detém a autoridade para a aprovação.

O **Plano de Comunicação** *é a estratégia escrita para dar as informações certas para as pessoas certas no tempo certo* (Verzuh, 2000). Este Plano vai esclarecer quem receberá quais informações, de que maneira será informado e quem será responsável por passar a informação adiante. Esta é uma forma de manter todos os participantes atualizados quanto ao andamento do projeto. Dinsmore (1998) considera que uma comunicação eficiente entre as pessoas, grupos e organizações significa zelar pela qualidade da comunicação escrita, interpessoal e em reuniões.

Atividade	Equipe de treinamento/ Gerente de Projeto	Escritório de projeto	VP de Operações (Apoiador)	Coordenadores Locais	Diretor de Recursos Humanos
Desenvolver objetivos de treinamento	E	C/A	A	A	A
Equipar salas de treinamento	E		A	E	
Ter condições de usar/ modificar os materiais de treinamento	E	C	A		C
Modificar material de treinamento	E	I			
Estabelecer processos de produção de material	E		A		C
Contratar orientadores qualificados	I	C/A	A		E
Treinar e formar instrutores	E				
Promover o treinamento nas divisões	E	E	E	E	E
Agendar a turma e os instrutores	E	I	I	E	
Gerenciar a s viagens	E		I		
Padronizar as práticas de gestão de projetos	I	E	A	I	
Identificar os pacientes em treinamento			E	E	
Administrar a logística do local	I			E	

Legenda: E= Responsabilidade sobre a execução; A= Autoridade para aprovar; C= Precisa ser consultado; I= Precisa ser informado.

Figura 9: Exemplo de Matriz de Responsabilidades. Adaptado de Verzuh (2000, p.91)

2.5 Organizar para a validação

Organizar um projeto de validação, segundo Lee (1993), inclui coletar informações apropriadas para preparar os procedimentos e as especificações, assinalar as responsabilidades para garantir que as tarefas requisitadas sejam cumpridas e preparar o protocolo de validação. No entanto, primeiro é necessário determinar a abrangência e os objetivos do projeto.

Prosser (1999) recomenda que o projeto inicie reunindo cópia de toda a documentação pertinente, o que facilitará a elaboração do protocolo e a inclusão no pacote da documentação que fornece suporte à validação. Durante o projeto, ferramentas da qualidade

podem ser usadas para ajudar a acompanhar, organizar e fornecer custos da qualidade para as tarefas de validação.

Depois que o projeto foi identificado, deve-se recolher tudo quanto for informação disponível sobre os parâmetros do equipamento, os desenhos, o histórico, etc. Outras fontes de informação úteis incluem: manuais do equipamento, especificações do projeto, relatórios do serviço, validações precedentes, ordens de compra, desenhos, folhas de dados de calibração, procedimentos e contrato com fabricante.

Assim, como em qualquer projeto, as habilidades de gerência do projeto e as ferramentas de qualidade podem ser utilizadas para dinamizar o mesmo, assegurando um processo mais eficiente. Por exemplo, as folhas de verificação e as cartas de Gantt são métodos úteis para acompanhar todas as tarefas ao longo da linha de tempo do projeto. Os fluxogramas podem ajudar a fornecer uma visão geral dos caminhos críticos. O *Brainstorming*, pode ajudar a determinar os pontos principais do sistema e as áreas de interesse potenciais. Técnicas de QFD (Desdobramento da Função da Qualidade) podem ser usadas para identificar as maiores exigências de validação. Prosser (1999) afirma, ainda, que para diminuir os custos de operação na etapa de pré-validação e desenvolvimento do projeto, pode-se utilizar ferramentas da qualidade, tais como: QFD, planejamento de experimentos, diagramas de causa e efeito. Essas ferramentas ajudam na otimização de processo/produto. Em geral, durante o projeto, técnicas e ferramentas de qualidade podem ser usadas para ajudar a acompanhar e organizar as tarefas de validação.

A Legislação Farmacêutica Brasileira estabelece, que:

> No Organograma da empresa deve estar estabelecido como se gerencia as atividades de validação. Para esta finalidade, a Diretoria da empresa, deve definir uma pessoa responsável pelas atividades de validação (chefe de validação), que institui um grupo de validação (equipe, comitê) (BRASIL, 2003, p.53).

O grupo deve representar os principais setores (Desenvolvimento, Produção, Engenharia, Manutenção, Garantia e Controle da Qualidade). Este deve preparar um programa de validação, que deve ser revisado e aprovado pelos setores envolvidos, sendo que a revisão final e aprovação são de responsabilidade do Chefe de Validação.

Conforme Cullen, Jeater e Papariello (1993), baseado em pesquisas bibliográficas e conversas com especialistas, o trabalho de validação de processos na indústria farmacêutica é organizado usando uma das seguintes estruturas: o consultor, o conceito de força tarefa *(task force)* ou o grupo dedicado.

Os consultores são pessoas ou grupo de pessoas contratadas pela companhia. As vantagens e desvantagens de ter um trabalho feito por consultores são as mesmas para a validação como para outras situações. Consultores, neste caso, são considerados pessoas aptas a rever o processo e apresentar os protocolos para a validação. Eles têm condições de aplicar as experiências adquiridas em outras empresas e resolver problemas que pessoas de dentro da companhia não puderam prever. Com a consultoria, a companhia contratante não precisa consumir tempo e esforços para recrutar pessoas com talentos especializados e os trabalhadores associados ao consultor não são, necessariamente, membros permanentes da empresa contratante. Esse aspecto torna-se economicamente vantajoso se os consultores trabalharem em concordância com os custos e cronograma estabelecidos.

O conceito de Força Tarefa se refere à abordagem organizacional em que um conjunto de funcionários nomeado para o trabalho de validação é formado por indivíduos das várias divisões da organização. Para este trabalho, é designado um comitê de dentro da organização, que é constituído de membros da produção, engenharia, garantia da qualidade e departamento de pesquisa e desenvolvimento. Deste modo, pode-se garantir a representatividade das opiniões para os requisitos da validação e também a aceitação dos resultados obtidos. O chefe deste comitê é geralmente uma pessoa responsável pelo trabalho de validação e documentação. Esta pessoa tem a tarefa de delegar trabalho para os outros membros do comitê.

As maiores vantagens deste modo de trabalho são que os membros da Força Tarefa trazem experiência dos departamentos de origem para aplicar no assunto a ser trabalhado. Quando o trabalho chega ao fim, os membros do comitê retornam em tempo integral para as suas funções originais. Dessa maneira, evita-se os custos de contratar profissionais em tempo integral para o trabalho de validação. Por outro lado, as pessoas do comitê podem ser substituídas, dependendo do trabalho do seu desempenho, ou do seu conhecimento específico. A desvantagem óbvia deste conceito é que os membros do comitê podem ter dupla responsabilidade dentro da organização. Isto, muitas vezes, implica em dupla cobrança de desempenho, uma pelo trabalho realizado no comitê e outra pelo trabalho normal em seu departamento.

O grupo interno dedicado, por sua vez, é formado por um conjunto de pessoas cujo propósito principal é a validação. O departamento de validação pode existir como um subgrupo dentro de um outro departamento, mas deve ser autônomo. As vantagens deste tipo de organização são que os envolvidos no grupo dedicam-se totalmente e se responsabilizam pelo esforço de validação, o que pode reduzir a trajetória para a revisão dos sistemas de produção e desenvolver protocolos desde o início deste trabalho. Segundo Cullen, Jeater e Papariello (1993), o uso de um grupo dedicado proporciona uma melhora na visão da situação. É inerente a este conceito de grupo dedicado o estabelecimento das responsabilidades das novas posições (funções) departamentais criadas.

Esses são aspectos positivos e negativos em cada um dos métodos de organização. Mas a escolha pelo tipo de grupo de validação, da maneira como serão desenvolvidos e controlados, dependerá do local e circunstâncias, tamanho da organização, estruturas e personalidades das pessoas que são apresentadas para desempenhar o trabalho de validação.

Depois de decidir a estrutura para o grupo de validação, é necessário, então, definir qual departamento terá a responsabilidade de dirigir os trabalhos de validação de processos. Conforme Cullen, Jeater e Papariello (1993), os quatro maiores departamentos que podem tipicamente assumir esta responsabilidade são: a produção, departamento de garantia da qualidade, a engenharia ou o departamento de pesquisa e desenvolvimento. O departamento escolhido deve ter capacidade de transmitir a informação e promover a aceitação das mesmas para todos os demais departamentos. Os processos de validação requerem a colaboração

mútua de todos os setores envolvidos, tais como: desenvolvimento, produção, engenharia, manutenção, garantia da qualidade e controle de qualidade (BRASIL, 2003).

2.6 Documentação

2.6.1 Documentação da Qualidade

O tema Documentação da Qualidade, de acordo com Azambuja (1996), tem sido um dos aspectos mais problemáticos em relação à prática da qualidade nas empresas; dado que é preciso disciplina e organização pessoal para seguir diretrizes e procedimentos, implicando em compromisso e empenho de cada pessoa em relação as suas responsabilidades e atribuições. Incluem-se, nesta postura, as ações para a melhoria contínua do próprio sistema documentado da empresa (AZAMBUJA, 1996).

Conforme Azambuja (1996), o documento normativo se destina a demonstrar a normalidade de qualquer atividade (processo). Deve, ainda, estabelecer objetivos e metas, e indicar os meios para alcançá-los, seja nos níveis estratégico, tático ou operacional, estabelecendo diretrizes e práticas do sistema técnico-administrativo da empresa. Um Sistema Documentado da Qualidade (SDQ), geralmente, possui três níveis de documentação (figura 10): o estratégico, o tático e o operacional (VITERBO JUNIOR, 1996). O primeiro nível (estratégico) aborda as informações, dados e diretrizes gerais sobre a organização da empresa, especialmente no que se refere a políticas, planejamento, objetivos e metas, definição de responsabilidades (atribuições) e autoridades.

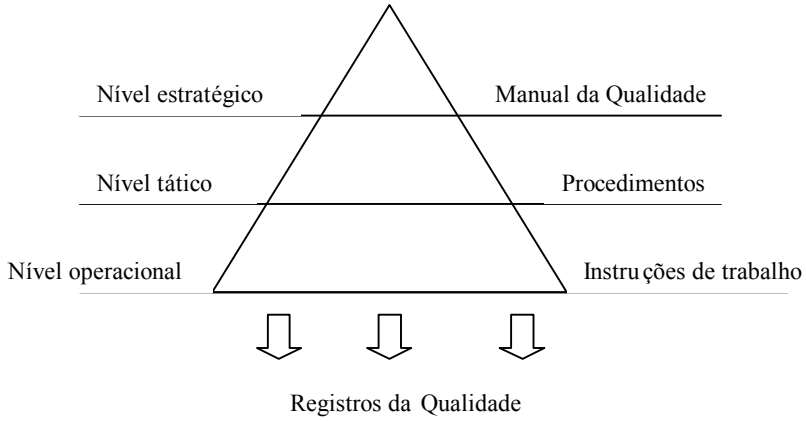


Figura 10: Pirâmide com níveis da organização da documentação, de acordo com as normas ISO 9000
Fonte: Adaptado de Azambuja (1996, p. 156)

O segundo nível (tático), por sua vez, trata de ações necessárias à integração das atividades por todos os setores da empresa, enfatizando as interfaces organizacionais e as regras e/ou procedimentos aplicáveis ao sistema como um todo, respeitadas as diretrizes e premissas dos documentos do nível estratégico.

Por fim, o terceiro nível deve cobrir informações técnicas e administrativas ou de apoio, em função dos documentos estabelecidos no primeiro e no segundo nível (AZAMBUJA, 1996).

Viterbo Junior (1996) sugere que as instruções de trabalho (IT) que atendam à norma BPF devem ser colocadas sob a forma de documentação controlada do SDQ sempre que possível no terceiro nível.

Na elaboração de um documento normativo para um processo, Azambuja (1996) sugere que se considerem algumas ações básicas (Figura 11).

AÇÕES BÁSICAS
Partir da prática atual com a participação das pessoas envolvidas no processo
Fazer o fluxograma atual do processo
Delimitar o fluxo do processo, às várias tarefas
Verificar os padrões de qualidade finais (clientes ou próximo processo) e padrões de qualidade intermediários (dentro do processo)
Determinar objetivos do processo
Reavaliar o fluxograma e adequar os padrões de qualidade intermediários aos padrões de qualidade finais desejados
Delimitar tarefas e indicadores de qualidade e de produtividade
Definir limites de responsabilidades e autoridade para o processo, principalmente para as atividades de gerenciamento, execução e verificação
Incorporar aspectos relacionados com saúde, segurança, higiene de trabalho, manutenção, meio-ambiente e outros, onde pertinentes
Elaboração da montagem do documento de acordo com regras estabelecidas para a normalização
Revisões periódicas para a atualização do documento

Figura 11: Ações básicas para elaboração de um documento normativo para um processo

2.6.2 Documentação da Validação

Prosser (1999) recomenda que se planeje protocolos e formulários similares, quando for possível, para eliminar a possibilidade de confusão, visando obter-se maior consistência, assim como, para minimizar o tempo de revisão. O protocolo de validação, segundo Chow e Liu (1995), é um documento escrito que define e detalha as partes críticas do processo de produção, estabelece a maneira como o programa de validação deverá ser conduzido e, lista critérios para uma validação bem sucedida. Um protocolo de validação deveria incluir, também, a formulação do medicamento, os procedimentos de produção, objetivos, planos amostrais e planos de testes.

Com o propósito de organizar o trabalho de validação, elabora-se um documento chamado de Plano Mestre de Validação (*VALIDATION MASTER PLAN – VMP*). Conforme Nash e Wachter (1996), o Plano Mestre de Validação é um documento que resume totalmente a filosofia, intenções e abordagens para serem usadas com o propósito de proporcionar o desempenho adequado. “Este documento deve orientar para o planejamento e preparação de todos os trabalhos de validação, de uma forma ordenada, estruturada e previamente acordada

entre os envolvidos*"* (MARTINS, 2001, p.7-8). De maneira clara, resumida e informativa, identifica-se quais itens estão sujeitos à validação, define-se a natureza e extensão dos testes que se espera fazer para cada item, resume-se os protocolos e procedimentos a serem seguidos para realizar a validação, descreve-se as responsabilidades funcionais e relatam-se os requisitos definidos para documentar os resultados obtidos e a aprovação do trabalho. Nash e Wachter (1996) sugerem observar o conteúdo presente no VMP, conforme aparece na figura 12. Conforme Blank e Feuerhelm (2001), um Plano Mestre de validação é simplesmente uma lista de todos os estudos que validam um processo de fabricação e a questão do que e como validar aparecem quando cria-se este plano. Blank e Feuerhelm (2001) afirmam que executar o Plano Mestre de Validação garante que seus estudos cobrem todos os aspectos importantes do processo.

ITENS	**CONTEÚDO**
Introdução	Escopo (abrangência) das operações cobertas pelo VMP, Orientações para a validação, procedimentos e padrões (SOPS)
Estrutura Organizacional para as atividades de validação	Pessoal responsável pelo trabalho de validação, documentos, aprovação.
Planta/Processo/descrição do produto	Incluir justificativa para a abrangência do trabalho de validação planejado
Operações específicas do projeto em questão	Operações específicas do projeto em questão
Lista de Produtos/Processos/ sistemas a serem validados	Tabela de todos os itens críticos e abordagem selecionada para validação
Critérios-chave de aprovação	Critérios-chave de aprovação
Formato da documentação	Formato da documentação
Procedimentos operacionais padrão requeridos	Procedimentos operacionais padrão requeridos
Planejamento e Programação	Inclui qualificação do pessoal necessário e treinamento
Controle de mudanças	Controle de mudanças

Figura 12: Conteúdo do Plano Mestre de Validação

Fonte: Nash e Wachter (1996)

Berry (1993), por sua vez, sugere que a primeira etapa em direção à validação de processo é estabelecer um sistema de registros organizados que considere todos os aspectos de um processo de fabricação, incluindo os testes. Se um sistema de registros organizados não existe, então deve ser estabelecido com o objetivo de duplicar resultados favoráveis e prevenir repetições de resultados desfavoráveis.

A Resolução RDC 134 (BRASIL, 2001) sugeria como conteúdo, para o Plano Mestre de Validação e Relatório de Validação, o apresentado na Figura 13. Atualmente, a RDC 210 (BRASIL, 2003) sugere como conteúdo os seguintes tópicos:

- Objetivo (e os requisitos prévios);
- Apresentação da totalidade do processo e dos sub-processos, fluxograma, pontos críticos / riscos;
- Estrutura organizacional das atividades de validação;
- Motivo para inclusão ou exclusão de determinada validação;
- Sistema de rastreabilidade para referências e revisões;
- Treinamentos necessários para o programa de validação;
- Tipo de validação definido para cada sistema ou processo;
- Planejamento e cronograma das atividades a serem realizadas,
- Referência cruzada a outros documentos.

O Plano Mestre de Validação deve incluir, ainda, a validação dos procedimentos de limpeza e dos métodos analíticos.

Além de documentar o desenvolvimento das operações, os registros favorecem as revisões, interpretações e possibilitam passar o conhecimento adiante. O sistema de registros organizados tem várias faces (BERRY, 1993): procedimentos operacionais padrão (POP), especificações, procedimentos de testes, fórmulas de fabricação, instruções de fabricação e a aprovação do processo.

CONTEÚDO DO PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO
1. Objetivo e requisitos prévios
2. Apresentação da Totalidade do Processo e dos sub-processos, diagrama de fluxo, pontos críticos/riscos.
3. Protocolo de validação Aprovado
4. Qualificação da Instalação
5. Protocolo/ relatório de qualificação
6. Características do Produto, dados dos testes para validação dos lotes.
7. Avaliação e comparação c/critérios de aceitação e recomendações (freqüência de revalidação e qualificação)
8. Certificação (Aprovação)
9. Preparação de uma versão resumida do relatório de validação

Figura 13: Conteúdo do Plano Mestre de Validação de acordo com a RDC 134

Procedimentos Operacionais Padrão (POP) são procedimentos escritos que descrevem como se desenvolvem as operações básicas de fabricação. Este documento descreve os requisitos necessários para garantir um nível mínimo de controle para operar o processo, bem como, fornece embasamento para a validação. Estes procedimentos devem ser escritos em linguagem simples, que permita o entendimento de um leigo. Também, qualquer pessoa com experiência mínima deve ser capaz de seguir estes procedimentos. Segundo Campos (1999), o procedimento operacional é preparado para as pessoas diretamente ligadas à tarefa, com o objetivo de atingir de forma eficiente e segura os requisitos de qualidade. Ele é feito, ainda conforme Campos (1999), para o operador e contém: listagem dos equipamentos, peças e materiais utilizados na tarefa (incluindo-se os instrumentos de medida); padrões de qualidade; descrição dos procedimentos da tarefa por atividades críticas, condições de fabricação e de operação e pontos proibidos em cada tarefa; pontos de controle (itens de controle e características de qualidade) e os métodos de controle; anomalias passíveis de ação e inspeção diária dos equipamentos de produção.

Os POP são aplicáveis, segundo Berry (1993), para muitas fases diferentes de uma operação de fabricação. Estes POP incluem as categorias de instalações físicas, equipamentos, pessoal e procedimentos mais gerais (que não estão cobertos pelas outras três categorias). Tais categorias estão representadas na figura 14.

A primeira categoria de **POP** é utilizada para as **instalações físicas** da fábrica. Segundo Berry (1993), escrevem-se procedimentos que indiquem a freqüência, a lista de etapas que deve ser seguida e como deve ser concluída.

CATEGORIAS DE PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO	EXEMPLOS
Instalações físicas da fábrica	Procedimentos de limpeza de divisórias, chãos e tetos.
	Controle ambiental
	Manutenção preventiva
	Segurança
	Housekeeping
Equipamentos	Procedimentos de limpeza dos equipamentos
	Esterilização (se necessário)
	Manutenção preventiva
	Operação dos equipamentos
Pessoal	Atividades de trabalho
	Limpeza pessoal
	Treinamento de pessoal
Gerais	Controle dos processos de recepção, amostragem e armazenamento
	Testes de estabilidade
	Programas de reprodutibilidade dos lotes
	Rotação dos estoques

Figura 14: Categorias de Procedimentos Operacionais Padrão

Este POP também é importante para indicar as datas e quem deve realizar quais operações. Isto se faz necessário já que as fábricas são diferentes e os tipos de produtos fabricados em cada fábrica podem ser totalmente diversos. Com estes POP de instalações, procura-se cobrir todas as operações desenvolvidas na fábrica, enfocando prevenir problemas

potenciais, baseando-se especificamente no conhecimento das instalações físicas, na natureza dos produtos, nos materiais utilizados e no pessoal empregado. Dentro desta categoria de POP de instalação, primeiramente, pode-se citar os procedimentos de limpeza de divisórias, pisos e tetos. Eles devem incluir a freqüência de limpeza, as diferentes etapas que são necessárias e os agentes de limpeza que são aceitáveis. Diferentes áreas de uma fábrica devem requerer diferentes POP. Por exemplo, uma sala estéril deve requerer uma limpeza mais elaborada que uma outra área e, portanto, um procedimento diferente.

Outro POP na categoria de instalações físicas é o de controle ambiental. Toda fábrica deve ser livre de roedores e insetos. Um POP pode indicar o uso de materiais aceitáveis, precauções para prevenir a contaminação dos produtos e do pessoal, freqüência e procedimentos de controle. Em algumas operações, em áreas de fabricação como as de produtos estéreis, os POP podem indicar outros requisitos de controle como temperatura do ar, umidade e outras particularidades.

Um terceiro POP, ainda na categoria de instalações físicas, relaciona as instalações com a função de manutenção. Conforme Berry (1993), uma consideração importante para a fabricação de um produto de alta qualidade é a manutenção preventiva. Os POP de manutenção preventiva devem cobrir basicamente os sistemas de ar-condicionado, sistemas de água, estruturas físicas como divisórias e tetos, sistemas de aquecimento e resfriamento e sistemas de remoção dos descartes. Podem incluir ainda, reposição de peças gastas, lubrificação, reposição de filtros e checagem de vazamentos.

O quarto tipo de POP citado por Berry (1993) como de instalação, é o de Segurança. Quando condições de insegurança se apresentam em uma fábrica, a probabilidade que um acidente possa ocorrer aumenta. Além do fato que o pessoal pode ser afetado prejudicialmente, esta ocorrência pode afetar incidentalmente um lote de produtos. É prudente estabelecer POP que incluam preocupações de segurança como a importância dos pisos secos, armazenamento adequado de materiais perigosos como solventes inflamáveis, práticas de pessoal como evacuação da fábrica, e inspeções de segurança da fábrica. Um programa de POP como este deverá, segundo Berry (1993), reforçar o moral dos empregados demonstrando a preocupação com o bem estar deles, tendo em vista que um moral alto é um fator muito importante na produção de um produto de qualidade.

Também relacionados com as instalações físicas, estão os POP de Tarefas da casa (housekeeping). Estas tarefas são conhecidas como manter os materiais, especialmente aqueles em estoque, sempre limpos, organizados e identificáveis. Uma fábrica organizada com seus materiais identificados, com espaço adequado para movimentação de materiais e para separar artigos diferentes, terá menos chance de usar materiais desautorizados ou enviar a um cliente o produto errado. Por exemplo, em um local especialmente planejado de maneira ordenada e organizado para separar etiquetas de identificação, haverá um risco pequeno da etiqueta errada ser emitida. Emitir a etiqueta errada para um grupo de produtos é um tipo de erro comum e infeliz, após um grande investimento para a validação, segundo Berry (1993).

A segunda categoria de **POP** é a de **Equipamentos** e está relacionada com os equipamentos da produção. Berry (1993) cita que equipamentos incluem entre outros, tanques, misturadoras, utensílios, encapsuladoras, instrumentos de laboratório e espectrômetros. Um destes tipos de POP descrevem limpeza de equipamentos. O mesmo tipo de informação é requerido para limpeza das instalações, mas agora se refere diretamente ao equipamento envolvido. POP devem descrever passo a passo o que deve ser feito, desmontagem e montagem do equipamento, freqüência e agentes de limpeza aceitáveis. Os POP de esterilização podem estar incluídos nos procedimentos para o próprio equipamento ou podem ser tratados separadamente. Neste caso, quando a esterilização do equipamento for requerida, os procedimentos desta devem ser escritos para a operação de esterilização.

O terceiro tipo de POP, relacionado com equipamentos, descreve a manutenção. Estes procedimentos são parecidos, exceto que se referem especificamente a cada equipamento usado na produção e testes. Estes POP incluem manutenção preventiva para lubrificação, reposição de partes gastas, desmontagem e limpeza, mudança de óleos e filtros e inspeção para problemas.

A operação dos equipamentos é outro tipo de POP nesta categoria. Estes procedimentos fornecem uma descrição detalhada, com uma seqüência passo a passo das operações para fazer funcionar um equipamento. Ele inicia com a montagem do equipamento, como operar e finalmente como desmontar o equipamento. Procedimentos de calibração são necessários para todos os equipamentos de medição. Temperatura, pressão, velocidade de movimentos e pesos são algumas das medidas geradas por equipamentos de produção.

Uma terceira categoria de POP, ainda de acordo com Berry (1993), está relacionada com **Pessoal**. O trabalho das pessoas, que estão envolvidas diretamente com a fabricação, manutenção e o controle de processos, deve estar descrito. Estes procedimentos devem descrever claramente as responsabilidades e os deveres das pessoas. Outro tipo de POP de pessoal inclui práticas e limpeza pessoal. Um importante POP é o que descreve o treinamento de pessoal. Todo pessoal novo deve participar de treinamento nas responsabilidades de seu trabalho, regulamentos da empresa e regulamentos das Boas Práticas de Fabricação. Após, pode ser feito um programa de treinamento rotineiro para informar possíveis mudanças implementadas.

A última categoria de POP inclui procedimentos que são mais gerais e que não foram cobertos pelas outras três categorias de POP citadas. Muitos destes POP se referem aos controles básicos do processo de fabricação e incluem recepção, amostragem, e armazenamento para garantir que toda a matéria-prima e componentes do empacotamento sejam inspecionados na recepção, amostrados, testados e liberados ou rejeitados e retirados. Também inclui, por exemplo, testes de estabilidade para garantir que os dados sustentem a data de validade de um produto e um programa contínuo para garantir a reprodutibilidade dos lotes do produto, rotação de estoques para garantir que o lote de matéria-prima mais antigo seja utilizado primeiro ou que o lote de produtos mais antigo seja enviado primeiro ao cliente.

Especificações, conforme Berry (1993), são a segunda face dos relatórios, trata-se de parâmetros que descrevem as características de uma material particular e podem ser escritas para matérias-primas, um material em processo e produto acabado. Essas especificações referem-se, ainda, aos métodos de testes e até mesmo aos elementos do sistema de qualidade utilizados na unidade de produção (JURAN, 1993). A RDC 210 (BRASIL, 2003) conceitua especificação como parâmetros ou limites documentados que devem atender os produtos ou materiais utilizados ou obtidos durante o processo de fabricação.

Cada parâmetro tem uma variação aceitável, que é mensurada usando um determinado procedimento de teste. Berry (1993) exemplifica: ao se adquirir uma matéria-prima, a especificação para o conteúdo de água pode requerer que, quando uma amostra da matéria-prima é analisada por um determinado procedimento de teste, o conteúdo de água não

pode ser mais que 1,0%. Se os ensaios excedem o limite especificado, o lote de matéria-prima é rejeitado.

As especificações fornecem um padrão de comparação para que se possa analisar um material e avaliar se ele é aceitável ou não. No caso de um lote de componentes (matéria-prima ou componentes de embalagem), as especificações possibilitam decidir se usa-se ou não o lote para preparar uma leva de produtos. Eles fornecem uma base para comparação prévia dos lotes recebidos. As especificações para o material em processo ou produto acabado são um padrão de comparação que possibilitam determinar se o lote foi ou não adequadamente fabricado.

Diversos compêndios reconhecidos descrevem especificações para componentes e produtos acabados. Como exemplo, Berry (1993) cita, entre outras, a *United States Pharmacopeia (USP)*, a *British Pharmacopeia* e a *European Pharmacopeia.* No Brasil, encontram-se tais especificações na Farmacopéia Brasileira. Segundo Berry (1993), estas especificações têm sido estabelecidas por um conselho consultivo de cada compêndio, baseadas na história dos componentes ou do produto e representam a opinião de muitos fabricantes e governos. Estes compêndios são e devem ser usados como guia, sempre que possível. No caso da *USP*, por exemplo, se a monografia para um determinado produto existe, então, os fabricantes dos Estados Unidos são requeridos a satisfazerem estas especificações como um requisito mínimo. De acordo com Berry (1993), especificações são uma importante ferramenta na validação de uma matéria-prima ou um processo. Devem ser escritas e seguidas, a não ser que haja uma boa causa para mudá-las.

Os **Procedimentos de testes** são a terceira face dos relatórios e são procedimentos escritos, os quais fornecem o "passo a passo" detalhado de como executar os testes indicados nas especificações ou POP. Eles indicam os reagentes a serem usados, a origem das substâncias químicas, como os reagentes devem ser preparados e o tempo de vida (validade) dos reagentes. Também descrevem os instrumentos (aparelhos) a serem utilizados, manuseios especiais e precauções a serem seguidas. Quando um procedimento de teste num compêndio não é suficientemente detalhado para o técnico de laboratório seguir, neste caso, segundo Berry (1993), deve ser escrito um procedimento adequado antes que o técnico de laboratório inicie o teste.

Fórmulas farmacêuticas, citadas como quarta face dos relatórios por Berry (1993), são listagens de matérias-primas por nome e quantidade medida (peso ou volume) por unidade medida do produto acabado. Vários fabricantes atribuem um número código para cada matéria-prima, fornecendo um meio breve de se referir a esta nas etiquetas e registros. A RDC 210 conceitua Fórmula Mestra/ Fórmula Padrão como:

> Documento ou grupo de documentos, que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo (BRASIL, 2003).

Uma fórmula mestra, conforme Berry (1993), apresenta a fórmula de fabricação expressa em peso ou volume de cada matéria-prima por unidade do produto acabado (por exemplo, cápsula) e também peso ou volume de cada matéria-prima por tamanho do lote padrão (isto é, um milhão de cápsulas).

Instruções de fabricação (Ordem de Produção) são documentos com instruções escritas que o pessoal segue para preparar o lote de produtos. Elas descrevem detalhadamente o passo a passo das operações a serem desempenhadas. Fornece espaços em branco para o pessoal registrar as operações que eles fizeram. Estas instruções necessariamente descrevem todas as fases da fabricação do produto. Os registros precisam indicar o cálculo e reconciliação para materiais usados para não ocorrerem confusões durante a fabricação. Também é necessário indicar os materiais para dois lotes de produtos que não são da mesma linha e ao mesmo tempo podem causar confusão.

A última e a mais importante parte dos relatórios é, segundo Berry (1993), a **Aprovação do processo.** Todos os documentos devem ser aprovados antes de serem usados. Se for necessária alguma mudança, o documento deve ser aprovado antes dessa mudança ser implementada. Após a aprovação dos documentos é responsabilidade do pessoal segui-los. Teoricamente, ao menos duas assinaturas são requeridas em tais originais, uma assinatura representando o departamento de produção e outra o controle de qualidade. Geralmente também consta a assinatura de quem escreveu o procedimento ou a mudança a ser implementada. Já a Legislação Farmacêutica Brasileira estabelece que “a Diretoria da

empresa deve definir uma pessoa responsável pelas atividades de validação (chefe de validação), que institui um grupo de validação (equipe, comitê)" (BRASIL, 2003, p.53). Este grupo deve representar os principais setores (Desenvolvimento, Produção, Engenharia, Manutenção, Garantia e Controle da Qualidade) e preparar um programa de validação que deve ser revisado e aprovado pelos setores envolvidos e, a revisão final e aprovação são de responsabilidade do Chefe de Validação.

Berry (1993) sugere que seja feita uma lista dos indivíduos e das operações pelas quais eles são responsáveis. E, sempre que houver uma mudança necessária nos procedimentos, é importante discuti-la e pensar nos efeitos em longo prazo.

3 DESENVOLVIMENTO DO PROJETO

Este capítulo apresenta o estudo realizado com o objetivo de acompanhar o planejamento de um Plano Mestre de Validação de um processo em uma empresa Farmacêutica. Inicialmente, será apresentada a descrição da empresa. Como esse estudo seguiu uma abordagem de projetos com suas fases características, as mesmas serão apresentadas, na seqüência, com a descrição do trabalho desenvolvido.

3.1 Descrição da Empresa

A empresa do ramo farmacêutico, na qual foi desenvolvido este estudo, está localizada no Estado do Rio Grande do Sul e iniciou como um laboratório piloto, inaugurado em março de 1972, com a finalidade de produzir medicamentos básicos essenciais. Considerando o sucesso do programa, em 1973, foi elaborado um projeto para a construção de um novo prédio, o qual foi executado. Nessa época, a empresa passou a produzir uma quantidade de produtos que, de modo mais econômico e efetivo, suprisse a demanda determinada pelos serviços da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Atualmente, este laboratório passa por reformas, visando a melhoria e a modernização de suas instalações e equipamentos.

A produção da Empresa visa suprir, atualmente, a rede pública de distribuição de medicamentos do SUS e seus clientes são: o Ministério da Saúde, a Secretaria Estadual de Saúde, Prefeituras e Hospitais Públicos. Na programação anual de 2002, constavam 15 dos 27 medicamentos registrados no Ministério da Saúde. O laboratório contava, em 2003, em seu quadro funcional, com 138 funcionários e a colaboração de três estagiários. O laboratório é

constituído das seções de almoxarifado, produção de sólidos, produção de líquidos, produção de semi-sólidos, controle de processo, controle físico-químico e microbiológico da qualidade e conta, ainda, com um núcleo de garantia de qualidade e com um apoio administrativo.

3.2 Fase Conceitual

As seguintes etapas constituíram esta fase:

3.2.1 Definição da abrangência e objetivos do projeto

Definiu-se, nesta fase, a abrangência do projeto, objetivos, proposta de matriz com atividades para elaboração do PMV (PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO) *versus* equipe e cronograma inicial (Apêndice A) de execução do projeto. Ainda foram listadas as metas a serem alcançadas a partir da elaboração do PMV. O propósito do projeto foi reunir, organizar e definir as informações e as pessoas necessárias ao planejamento de um Plano Mestre de Validação para um processo de uma seção de produção de medicamentos da empresa em estudo. Este projeto transcorreu durante o período de 1º de agosto/2002 a outubro de 2003. O objetivo estabelecido pela gerência de apoio e gerente do projeto foi estruturar um Plano Mestre de Validação para uma das seções de produção de medicamentos do laboratório, focando na produção de um medicamento específico. A seção e o medicamento a serem estudados seriam determinados pela equipe do projeto.

Especificamente, este projeto esperava:

- Definir equipe de trabalho para elaboração do PMV.
- Definir responsabilidades da equipe sobre atividades a serem desenvolvidas.
- Descrever a seção de produção de medicamentos em estudo.
- Descrever o processo em estudo.
- Elaborar relação de protocolos de validação para o processo.
- Estabelecer conteúdo dos protocolos e relatórios de validação.
- Definir pessoal apto à aprovação do PMV.

Como limitações a este projeto, apresentam-se atividades que são fundamentais ao sucesso de sua implantação, mas que fogem à abrangência deste estudo:

- Elaboração do programa de calibração dos instrumentos de medição, inspeção e ensaios.
- Elaboração do programa de manutenção preventiva dos equipamentos.
- Elaboração de programa de treinamento de pessoal.
- Previsão de custos e recursos para o projeto.

Ao término do projeto esperava-se obter os seguintes benefícios:

- Aperfeiçoar os conhecimentos sobre validação.
- Aperfeiçoar os conhecimentos sobre a seção em estudo.
- Estruturar o documento chamado de PMV para a seção em estudo.

A princípio, o cronograma inicial foi aprovado pelo Gerente de Apoio e sofreu modificações necessárias no transcorrer do projeto.

3.2.2 Definição da Equipe e apresentação do Projeto

Através de reunião com o Diretor do Laboratório, em agosto de 2002, foi apresentada a proposta para o projeto de planejamento de um Plano Mestre de Validação. A equipe responsável pelo projeto foi definida pelo Diretor do laboratório, na ocasião, que assumiu o papel de Gerente de Apoio. A equipe foi formada por integrantes do corpo técnico da empresa e uma pesquisadora do Laboratório de Otimização de Produtos e Processos do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LOPP/PPGEP/UFRGS). Esta equipe foi formada por representantes de vários setores da empresa, visando obter a colaboração mútua desses setores e de seus integrantes. Fizeram parte desta Equipe: Gerente de Apoio (Diretor do Laboratório, na época), Gerente do Controle de Qualidade, Gerente de Produção, Engenheiro Químico, Chefe de Seção e Gerente de Garantia da Qualidade. Em algumas reuniões contou-se, também, com a colaboração do responsável pelo Controle Microbiológico.

Foi realizada a primeira reunião, com a equipe sugerida pelo Gerente de Apoio, na qual o projeto foi apresentado a mesma pelo Gerente de Projeto e de Apoio. A Equipe aprovou a sua participação no projeto.

3.3 Fase do Planejamento

Durante a primeira reunião a Equipe de validação tomou ciência das contribuições de cada participante e seus papéis, conforme apresentado na figura 7.

O papel de gerente de função foi acumulado pelo Gerente de Apoio ou Apoiador. Nesta mesma reunião foram combinadas as regras para o desenvolvimento das reuniões do projeto. Quanto às regras para as reuniões, a equipe, o Gerente de Apoio e a Gerente de Projeto estabeleceram que:

- As reuniões seriam feitas com a Equipe, Gerente de Apoio e Gerente de Projeto;
- As reuniões seriam semanais e com duração de uma hora, mas poderia ser reavaliado este critério caso fosse necessário para o bom andamento do projeto;
- Seriam apresentadas as tarefas em pauta e as que deveriam ser cumpridas para a próxima reunião;
- O comprometimento seria fundamental para vencer o cronograma e concluir o projeto;
- A Equipe podia e devia apresentar sugestões e listar questionamentos;
- As questões pendentes seriam respondidas no decorrer das reuniões seguintes para não prejudicar o andamento da reunião em questão;
- O trabalho seria desenvolvido pela equipe de validação;
- Os assuntos seriam colocados em pauta e debatidos pela equipe, chegando a uma conclusão;
- Poderiam entrar na equipe pessoas que não fossem convidadas em um primeiro momento, conforme a necessidade do projeto.

A Gerente de Projeto estabeleceu que as reuniões seriam registradas, através de uma ficha de registro de reunião, para melhor organizar as informações e resultados obtidos, além de permitir a comunicação do andamento do projeto para a Equipe; o que foi aprovada pela mesma. Fez parte desta ficha de registro (Apêndice B) o seguinte conteúdo: número da reunião, data, propósito da reunião, membros da equipe, pauta (assuntos a serem abordados), análise da reunião (anotações sobre o andamento da reunião e informações importantes), ações futuras (tarefas a serem cumpridas pelos integrantes da equipe).

Atividades	Gerente de Projeto	Gerente de Apoio	Gerente do Controle Qualidade	Gerente de Produção	Engenheiro Químico	Representante do Desenvolvimento Farmacêutico	Gerente Garantia de Qualidade
1.Definir equipe	**E**	**E/A**	**I/A**	**I/A**	**I/A**	**I/A**	**I/A**
2.Definição da DT e MR	**E**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
3.Rever conceitos validação/qualificação	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
4.Definir objetivo do Plano Master	**E**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
5.Descrição da seção	**I**	**I/A**	**I**	**E**	**I**	**E**	**I**
6.Descrição do processo	**I**	**A**	**I**	**E**	**I**	**E**	**I**
7.Elaborar relação dos Protocolos	**E**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
8. Definir Plano de Monitoramento	**E**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
9.Programas de Suporte(*)	**I**	**A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
10. Estabelecer o conteúdo do relatório de validação	**E**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
11.Estabelecer conteúdo do relatório de monitoramento	**E**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
12.Critérios de identificação de situação	**E**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
13. Definir pessoal apto à aprovação da validação	**I**	**E/A**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**
Legenda: A = autoridade para aprovar; **C** = precisa ser consultado; **E** = responsabilidade sobre a execução; **I** = Precisa ser informado. (*) = (programa de calibração dos instrumentos de medição Inspeção e ensaios, Manutenção preventiva dos equipamentos).							

Figura 15: Matriz de Responsabilidades- Lista de atividades do Projeto *versus* Função

Na segunda reunião, a Equipe estabeleceu a Seção e o produto a ser estudado (abrangência do projeto) e avaliou as atividades, concluindo que as mesmas satisfaziam o conteúdo do PMV descrito na RDC 134 (BRASIL, 2001), conforme figura 13. A seção escolhida pela equipe para realizar o projeto foi a seção de semi-sólidos, que representa a menor seção do laboratório. O que, segundo a equipe, facilitaria o andamento do estudo.

A seção de semi-sólidos, no momento do estudo estava operante, mas em breve iniciaria reformas em suas instalações e mudanças de equipamentos. Reformas na planta e mudanças de equipamentos justificam, por si só, a realização de uma validação prospectiva e foi com este intuito que se iniciou a discussão da estruturação do Plano Mestre de validação da Seção de semi-sólidos.

Durante a terceira reunião, a equipe definiu o conteúdo da Matriz de Responsabilidades (MR), estabelecendo a relação de responsabilidade dos participantes do projeto com as atividades listadas nesta matriz (Figura 15). Através da elaboração da matriz, buscou-se a concretização do comprometimento de cada integrante da equipe com as atividades do projeto.

3.4 Fase de Execução

As etapas que fizeram parte dessa fase são apresentadas a seguir.

3.4.1 Revisão dos Conceitos Sobre "Validação de Processos na Indústria Farmacêutica"

Foram revisados conceitos básicos sobre o assunto "Validação de Processos na Indústria Farmacêutica", utilizando material de apoio (embasado na revisão bibliográfica, capítulo 2) fornecido pelo gerente do projeto e, também, o conhecimento dos participantes da equipe que contribuíram com material de cursos relativos ao assunto em pauta. Esta revisão sobre os conceitos que envolvem a validação de processos na indústria farmacêutica se fez necessária, já que, naquela época, tais conceitos não estavam claros para todos os membros da

equipe. Algumas pessoas já haviam participado de algum curso envolvendo validação, mas o assunto não era de domínio de todos.

Os assuntos apresentados e revisados abrangeram validação, modelo de validação (WEBER, 2001), tipos de validação, Plano Mestre de Validação, qualificação de equipamentos, qualificação de instalação, qualificação operacional e revalidação. A equipe estava participativa e motivada.

3.4.2 Definir Objetivo do PMV

Após rever definição de PMV (Plano Mestre de Validação), que constava na RDC 134 (Brasil, 2001) a equipe definiu e redigiu o objetivo do PMV da Seção de Semi-sólidos como sendo o de:

> Estabelecer as diretrizes para comprovar que todos os recursos operacionais envolvidos no processo de fabricação da seção de produção de medicamentos semi-sólidos tenham sido projetados e/ou selecionados adequadamente para o fim proposto. Objetivando que o produto resultante possua os atributos e as características com as quais foi especificado e que estas são mantidas de lote a lote (APÊNDICE C, p.1).

3.4.3 Descrição da Seção de Produção de Medicamentos Semi-sólidos

A Equipe reuniu o material disponível que pudesse contribuir na descrição da Seção de Semi-sólidos. Percebeu-se, durante os esforços para reunião desta documentação, a dificuldade de encontrar e organizar o material e a equipe constatou possíveis confusões sobre versões de documentos originais. Os participantes manifestaram, então, a necessidade de um responsável pela documentação para organizar, arquivar e facilitar a consulta de tais documentos quando necessário. O material apresentado foi a planta baixa do laboratório, com posicionamento dos equipamentos; planta baixa da Seção de Semi-sólidos e a lista dos equipamentos da seção. Tais documentos não estão anexados a este trabalho por fazerem parte de documentos internos da empresa.

Na seqüência, este material foi criticado pela equipe, que concluiu que a planta baixa do laboratório deveria ter a Seção de Semi-sólidos destacada através de uma cor específica para que, ao ser consultada, ficasse evidente o posicionamento da seção. A equipe assumiu que cada seção deverá ser assinalada por cor que a discrimine das outras, tornando clara a área de cada uma na planta.

A equipe redigiu, então, a descrição geral da seção e a classificou por forma farmacêutica (cremes e pomadas), justificando a escolha pela diferença nos fluxos dos processos. A seção de produção de medicamentos semi-sólidos está inserida dentro da divisão de produção do laboratório, conforme o organograma (figura16).

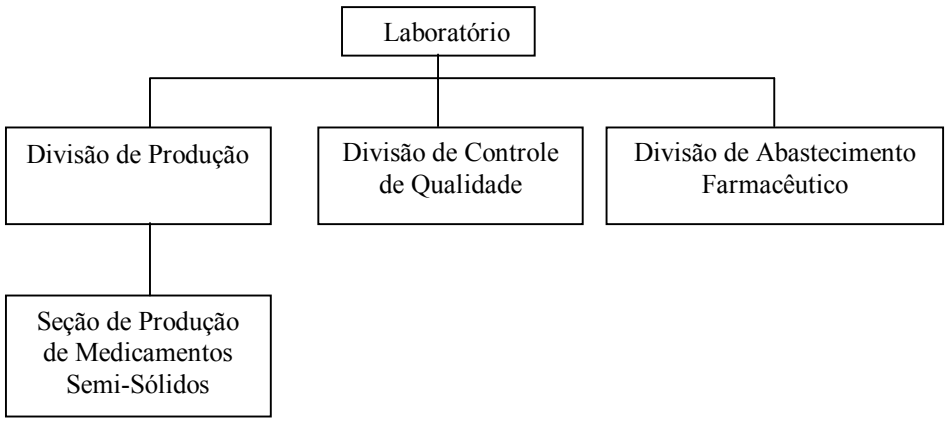


Figura 16: Organograma do laboratório

A seção compreende uma área de 32,35 m², dividida em três salas: a sala de preparo com uma área de 10,90 m², sala de enchimento de cremes e pomadas com uma área de 9,20 m² e sala de embalagem com área de 12,25 m². Os funcionários/colaboradores se dividem entre a produção, envase e embalagem do produto. A seção de produção de medicamentos semi-sólidos está delimitada na cor verde. As áreas envolvidas no processo de

produção/envase/embalagem estão delimitadas nas cores vermelho, azul e amarelo. Na seção de produção de medicamentos semi-sólidos são produzidas duas formas farmacêuticas: cremes e pomadas.

3.4.4 Descrição dos Processos da Seção de Produção dos Medicamentos Semi-sólidos

Nesta etapa, a equipe formalizou a listagem dos equipamentos e sua localização na planta e estabeleceu os fluxos dos processos. Os equipamentos utilizados na produção do creme de dexametasona são uma batedeira industrial, uma máquina envasadora, uma bomba de transporte e o equipamento de impressão de informação no material de acondicionamento do creme (*INK-JET)* . Cabe salientar que este estudo se restringe à produção do medicamento creme de dexametasona.

Descrição do Processo de Fabricação do Creme de Dexametasona

O creme de dexametasona é uma preparação tópica semi-sólida. Tais preparações "são aquelas previstas para aplicação na pele ou em certas mucosas para ação local ou penetração percutânea de medicamentos, ou ainda por sua ação emoliente ou protetora" (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). As preparações semi-sólidas distinguem-se em quatro categorias: pomadas, cremes, géis e pastas. Os cremes "são preparações plásticas obtidas pela dispersão de duas fases líquidas não miscíveis ou praticamente imiscíveis*"* (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

O laboratório produz a dexametasona em forma de creme, com dosagem de 0,1g% em bisnagas de 10 g. Conforme Compêndio Médico (1999, p.251), este creme é indicado no "alívio de manifestações inflamatórias, alérgicas e prurídicas de dermatoses suscetíveis a corticosteróide*"*.

Etapas do Processo

O processo de fabricação do creme de dexametasona é constituído de cinco etapas: recepção de MP (matéria prima), recepção de MAE (material de acondicionamento e

embalagem), emulsificação, envase, embalagem. Estas etapas estão representadas no Fluxograma (figura 17). Na recepção de MP é feita uma inspeção visual, onde se constata a presença ou ausência de pontos pretos ou grumos. Pontos pretos e/ou grumos são indesejáveis na matéria-prima, pois podem indicar contaminação microbiológica ou contaminantes (partículas estranhas) na mesma.

Na etapa de recepção de material de acondicionamento e embalagem verificam-se, através de inspeção visual, as condições deste material. Os itens verificados são: aspecto da bisnaga, aspecto de rótulos e caixas, posicionamento dos rótulos, marcação lote/validade.

A próxima etapa é a de emulsificação quando, através de agitação mecânica, mistura-se a fase oleosa à fase aquosa. Forma-se, nesta fase, um sistema heterogêneo constituído, pelo menos, por um líquido imiscível intimamente disperso em um outro líquido sob a forma de gotículas (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995). As preparações farmacêuticas designadas por cremes são emulsões semi-sólidas, contendo substâncias medicamentosas dissolvidas ou suspensas nas suas fases aquosa ou oleosa. A maioria dos cremes é de emulsão de óleo em água (O/A). A preparação dos cremes consiste na obtenção das emulsões respectivas. Por isso, misturam-se, por fusão, os componentes solúveis nos óleos, dissolvem-se, na fase aquosa, os produtos hidrossolúveis, adicionando-se lentamente uma fase à outra. As duas fases devem encontrar-se a mesma temperatura (50º C-70º C) durante a agitação até arrefecimento. O creme é posteriormente homogeneizado, ocorrendo assim, a etapa de emulsificação.

A etapa seguinte, de envase, é quando se acondiciona o creme nas bisnagas, o que é feito por máquina envasadora. A última etapa, a de embalagem, é considerada, conforme RDC 134, como "todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar a fim de tornar-se produto terminado" (BRASIL, 2001). No caso específico do fluxograma do processo de produção de cremes (figura 17), o envase foi destacado da embalagem e as demais operações continuam na etapa de embalagem. Após a embalagem, o produto vai para a expedição/almoxarifado. O material de acondicionamento e embalagem que excede à produção é devolvido para o controle de material e embalagem.

Após as etapas de emulsificação, envase e embalagem, encontram-se três pontos de controle de qualidade do processo. O primeiro ponto, após a emulsificação, é o de controle

físico-químico, momento em que é feito o doseamento do teor de dexametasona no creme (0,1g %). Se o teor estiver correto, então, o material em processo segue para o envase. No caso do teor não estar conforme, o lote é reprocessado, retornando para o doseamento.

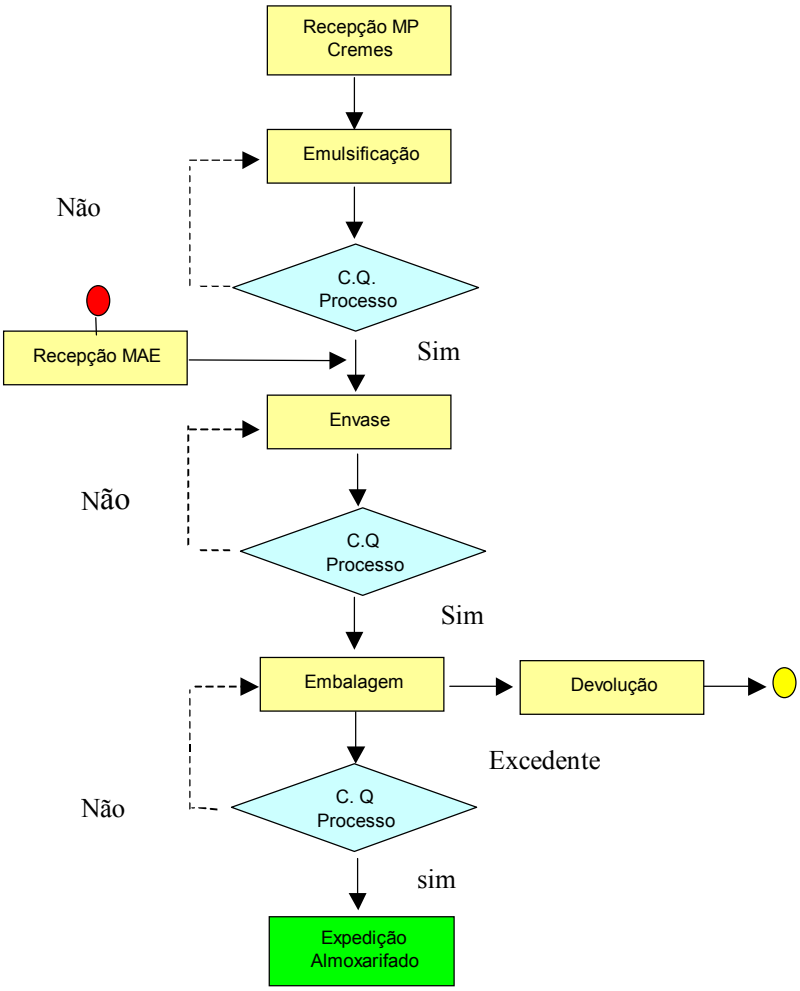


Figura 17: Fluxograma do processo de produção de cremes.

No segundo ponto, após o envase, ocorrem dois controles. O primeiro refere-se ao controle de peso da bisnaga (faixa de peso de 10g - 11g descontando a tara da bisnaga). Se o peso encontrado estiver correto, o material segue para a etapa seguinte. Caso contrário, faz-se uma parada na produção e regula-se a máquina. Neste ponto, também se verifica a integridade da bisnaga (amassamento) e se a gravação do lote-validade está conforme. Esta gravação ocorre através de jato de tinta aplicado por equipamento (*INK-JET*). Após, acondicionam-se 50 bisnagas em cada caixa.

Durante a etapa de embalagem, realiza-se o teste de quarentena: de hora em hora são retiradas amostras de caixas fechadas do estrado, onde é realizada uma inspeção quanto ao número de bisnagas, inspeção nos rótulos e inspeção nas bisnagas. Se tudo estiver conforme, após liberação pelo Controle Microbiológico, o produto segue para expedição. Se o produto não estiver conforme, realiza – se a revisão do estrado.

O terceiro ponto, após a embalagem, é o de Controle Microbiológico. Durante o processo de embalagem, retiram-se amostras de bisnagas do início, do meio e do final do envase para as análises de controle microbiológico. Se resultados das análises estiverem conformes, o produto segue para a expedição. Se ocorrer contaminação do lote, o mesmo será descartado no lixo químico.

Equipamentos

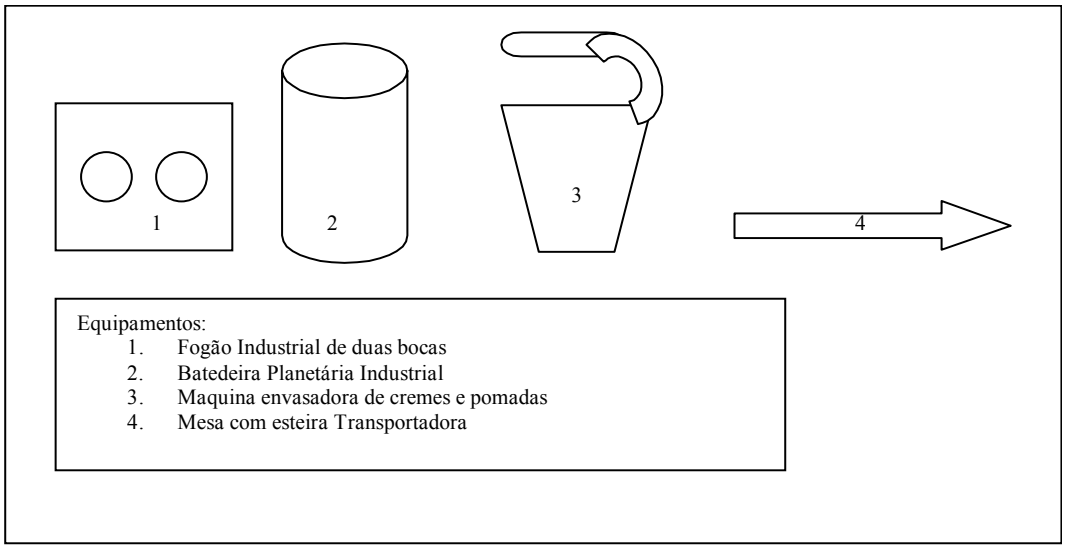


Figura 18: Equipamentos utilizados na produção do creme de dexametasona

A equipe listou os equipamentos utilizados na seção de semi-sólidos, conforme figura 18, e agregou esta informação ao Plano Mestre de Validação (Apêndice C). O fogão industrial e a batedeira industrial são equipamentos utilizados na etapa de emulsificação; a máquina envasadora é utilizada na etapa de envase e a ela está acoplado o equipamento *INK*-

JET, que imprime lote e validade na bisnaga. A esteira transportadora é utilizada para transportar as bisnagas para a sala de embalagem e para movimentá-las durante a operação de embalagem.

Problemas relacionados com as etapas da produção

PROBLEMAS	POSSÍVEIS CAUSAS	ETAPAS
Bisnagas amassadas	Transporte inadequado Armazenamento inadequado Execução inadequada do procedimento de envase	Anterior à recepção Anterior à recepção Envase
Bisnagas com vazamento	Ajuste da máquina Falta de manutenção do equipamento de envase	Envase Envase
Problemas de fechamento (dobra mal feita)	Ajuste do equipamento de envase Falta de manutenção da máquina de envase	Envase Envase
Problemas de impressão (lote/validade)	Ajuste da máquina (manutenção) Execução inadequada do procedimento de envase	Envase Envase
Caixa com nº errado de bisnagas	Execução inadequada do procedimento de embalagem	Embalagem
Rótulos das caixas mal colados	Execução inadequada do procedimento de embalagem	Embalagem
Rótulos c/ problemas na identificação	Execução inadequada do procedimento de embalagem	Embalagem
Contagem de microorganismos acima do permitido	Limpeza ambiental inadequada Limpeza inadequada do equipamento Contaminação de MP e MAE	Mistura/Envase Mistura/Envase Recebimento MP (CQ) Mistura/Envase
Peso médio fora da faixa de especificação	Ajuste máquina/manutenção Mistura heterogênea Balanças descalibradas	Envase Mistura Controle de processo
Teor de dexametasona fora da faixa	Mistura heterogênea Pesagem errada Execução inadequada do procedimento de mistura Falta de correção do teor de princípio ativo	Mistura Mistura Mistura Mistura
Separação de fases	Execução inadequada do procedimento de mistura Ordem de mistura errada Proporção dos constituintes Composição da formulação	Mistura Mistura
Características sensoriais	Composição da formulação	Mistura

Figura 19: Relação dos problemas com suas possíveis causas e as etapas em que ocorrem

A equipe fez um levantamento dos possíveis problemas, relacionando-os com as causas e etapas do processo de produção atual do creme de dexametasona, com a finalidade de aperfeiçoar o conhecimento deste processo de produção. Os problemas estão apresentados na figura 19.

As causas mais freqüentes para os problemas apresentados foram: execução inadequada dos procedimentos e falta de manutenção ou de calibração dos equipamentos. Também ressaltaram, neste momento, que não existe na empresa, programa de treinamento de pessoal no que se refere à conscientização para o cumprimento dos procedimentos. E, que este é um dos fatores que podem interferir na qualidade da produção, pois os procedimentos foram planejados e escritos para serem seguidos e, assim, garantir que se faça sempre do mesmo modo.

A falta de um programa de manutenção preventiva dos equipamentos e de um programa de calibração dos instrumentos de medição, inspeção e ensaios (programas de suporte), segundo a equipe, podem ocasionar o aumento de problemas no funcionamento dos equipamentos, interferindo, também, na produção. Os programas de manutenção preventiva dos equipamentos e de calibração dos instrumentos de medição, inspeção e ensaios são fundamentais para o sucesso da validação de processos, mas o seu planejamento foge à abrangência do projeto em estudo.

Pontos Críticos

Conforme Caten (1999, p.152), o QFD (Desdobramento da Função da Qualidade) "é uma ferramenta de qualidade capaz de associar as demandas de qualidade com os processos de chão de fábrica. Ele propicia um meio sistemático para estruturar a informação e com isso priorizar os processos críticos para a qualidade demandada pelo cliente". Ribeiro (DANILEVICZ; ECHEVESTE; RIBEIRO, 2001, p.9), por sua vez, em breve definição, refere-se ao QFD como "uma técnica de gestão, pois auxilia no gerenciamento de projetos simples ou complexos". Diante dessas definições, indicou-se o uso da ferramenta QFD, com o objetivo de estabelecer os pontos críticos do processo de produção da dexametasona creme. A técnica de QFD apresenta algumas vantagens, tais como: facilitar a modelagem do

conhecimento, revela o conhecimento técnico da equipe, facilitar a documentação das informações através do uso das matrizes de dados e propiciar discussões multisetoriais (DANILEVICZ; ECHEVESTE; RIBEIRO, 2001). Para maiores informações a respeito do QFD, pode-se consultar, por exemplo: Akao (1990), Kancko (1991) ou Brown (1991).

Nessa Etapa foi feito o levantamento da Demanda de qualidade (voz do cliente), considerando as informações dos requisitos legais que devem constar do Laudo Técnico que acompanha o produto em sua venda e as condições de embalagem e rotulagem. Os itens de qualidade demandada levantados foram: homogeneidade, concentração de princípio ativo (P.ª), aparência do creme, odor, qualidade microbiológica, embalagem adequada e rotulagem adequada. Estas informações foram prestadas pela Equipe técnica, com base nas exigências apresentadas pelos clientes, quando da compra dos produtos e dos requisitos legais que devem ser observados para a venda. Considerando que o laboratório tem como clientes órgãos públicos (SUS, prefeituras e outros), as características de qualidade demandada levantadas foram:

a) Concentração de princípio ativo (P.A) - Quantidade de substância (s) ativa(s) em determinada unidade de massa ou volume do produto. O laboratório produz a dexametasona em forma de creme com dosagem de 0,1g % em bisnagas de 10 g.

b) Aparência - Quanto ao aspecto do creme, é necessário que o mesmo seja branco, uniforme e isento de material estranho, conforme requer o Laudo Técnico (Anexo A). Laudo Técnico é o laudo que deve acompanhar o produto, quando de sua venda, indicando as condições do mesmo.

c) Odor – Conforme a Farmacopéia Brasileira (1988):

> As expressões inodora, praticamente inodora, leve odor característico, ou variação das mesmas, são usadas examinando-se a amostra após exposição ao ar por 15 minutos, quando se trata de embalagens de até 25 g recém-abertas. A caracterização do odor é apenas descritiva e não pode ser considerada como padrão de pureza, exceto em casos em que um odor particular não seja permitido pela monografia.

d) Qualidade microbiológica - A contagem de microorganismos dentro do permitido, atesta a qualidade microbiológica do produto.

e) Embalagem adequada - MATERIAL DE EMBALAGEM - *Qualquer material, empregado no processo de embalagem de determinado produto farmacêutico* (BRASIL, 2003). Os materiais utilizados na embalagem do creme, tais como as caixas e bisnagas, devem estar íntegros, sem amassados, sem problemas de fechamento ou de vazamento e limpos. As caixas devem possuir o número correto de bisnagas.

f) Rotulagem adequada – Conforme Farmacopéia Brasileira (1988):

> Rótulo é a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalque aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro material de acondicionamento.

A impressão do lote/validade deve estar legível e correta. Os rótulos devem estar sem problemas de identificação, bem colados e posicionados nas embalagens e devem possuir todos os itens exigidos pela legislação farmacêutica brasileira.

A Equipe técnica, a seguir, atribuiu um peso de importância relativo (W_i) para cada um dos itens de qualidade demandada e estabeleceu as características de qualidade relacionadas com os mesmos. Os pesos foram atribuídos, considerando tanto a importância de cada item como a intensidade da freqüência de problemas atribuída aos itens. Os pesos finais para a qualidade demandada são apresentados na tabela 1. O somatório dos pesos perfaz 100% e embora os mesmos estejam apresentados como inteiros, na tabela 1, foram consideradas para os cálculos necessários todas as casas decimais.

Lara e Moreira (2003, p.35-44) consideram que:

> o conceito de qualidade para o produto farmacêutico precisa ser centrado nas dimensões de qualidade do produto final, segurança, pureza e eficácia. O produto final da indústria farmacêutica (medicamento) necessita ter segurança, pureza e eficácia. No caso da segurança, o produto deve manter suas características de qualidade por todo o prazo de validade estabelecido, além da dosagem real permanecer conforme rotulado.

Tabela 1

Pesos finais para os itens de qualidade demandada no processo do creme de dexametasona

QUALIDADE DEMANDADA	**PESOS (Wi)** **%**
Homogeneidade	8
Concentração de Princípio Ativo (P.A)	30
Aparência do creme	11
Odor	6
Qualidade Microbiológica	30
Embalagem adequada	8
Rotulagem adequada	8

Contribuem para a segurança a embalagem e rotulagem adequada, considerada na tabela 1, nos itens de qualidade demandada. A pureza, segundo Lara e Moreira (2003, p.35-44), "indicam ausência de contaminantes no produto final, sendo do tipo biológico, físico ou químico*"*. A pureza está representada, na tabela 1, pelos itens: qualidade microbiológica, odor, aparência do creme e homogeneidade. Ainda, conforme Lara e Moreira (2003, p.35-44), "a eficácia é caracterizada pela presença do princípio ativo na dosagem profilática", representada na tabela 1 pela concentração de princípio ativo e pela homogeneidade. Pode-se, então, notar pela tabela 1 que o Laudo Técnico procura cobrir estas dimensões da qualidade do produto final: segurança, pureza e eficácia.

Na seqüência, os itens ($_i$) da qualidade demandada foram cruzados com as características de qualidade ($_j$), formando a matriz de qualidade do QFD (figura 20). A equipe técnica de validação preencheu a matriz de qualidade com base em seu conhecimento técnico e prático do processo já existente atualmente, servindo as informações como base para o processo em estudo. A escala adotada para medir a intensidade da relação (R_{ij}) entre os itens da qualidade demandada e as características de qualidade (células internas da tabela, ex: R_{11} = 9, que equivale a homogeneidade e grumos) foi à proposta por Caten e Ribeiro (2001), apresentada na tabela 2.

Tabela 2

Escala de intensidade das relações

RELAÇÃO	**PONTUAÇÃO**
Muito importante	9
Moderada	3
Pouco importante	1
Nenhuma	0

Fonte: Caten e Ribeiro, 2001

O preenchimento da matriz proporcionou a quantificação das características de qualidade críticas, fortemente relacionadas com os requisitos legais, gerando um índice de importância para a característica de qualidade (ICQ_j), calculado conforme equação 1.

$$ICQ_j = \sum_{i=1}^{n} w_i \times R_{ij} \qquad \text{eq.1}$$

A figura 20 contempla a matriz de qualidade construída neste estudo e a figura 21 apresenta, através de um gráfico de Paretto, a priorização das características de qualidade.

		Características de qualidade												
Qualidade Demandada	**Pesos(Wi)**	Grumos	Separação fases	Viscosidade	Contaminação microbiológica	Identificação de patógenos	Cor	Odor	Teor de dexametasona	Itens do rótulo da caixa	Integridade da bisnaga	Limpeza da bisnaga	Qtde. bisnagas na caixa	Posicionamento do rótulo na caixa
Homogeneidade	8	9	9	0	1	0	3	1	0	0	0	0	0	0
Concentração de P.A	30	9	9	0	0	0	0	0	9	0	3	0	0	0
Aparência do creme	11	9	9	9	3	1	9	3	0	0	3	0	0	0
Odor	6	9	9	3	3	1	3	9	0	0	3	0	0	0
Qual.Microbiológica	30	1	1	3	9	9	3	3	0	0	3	3	0	0
Embalagem adequada	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	9	9	0
Rotulagem adequada	8	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	9
Índice de Caract.Qual.(ICQj)		523	523	209	330	289	232	183	272	68	300	158	68	68

Figura 20: Matriz da qualidade obtida no estudo do processo de produção da Dexametasona Creme

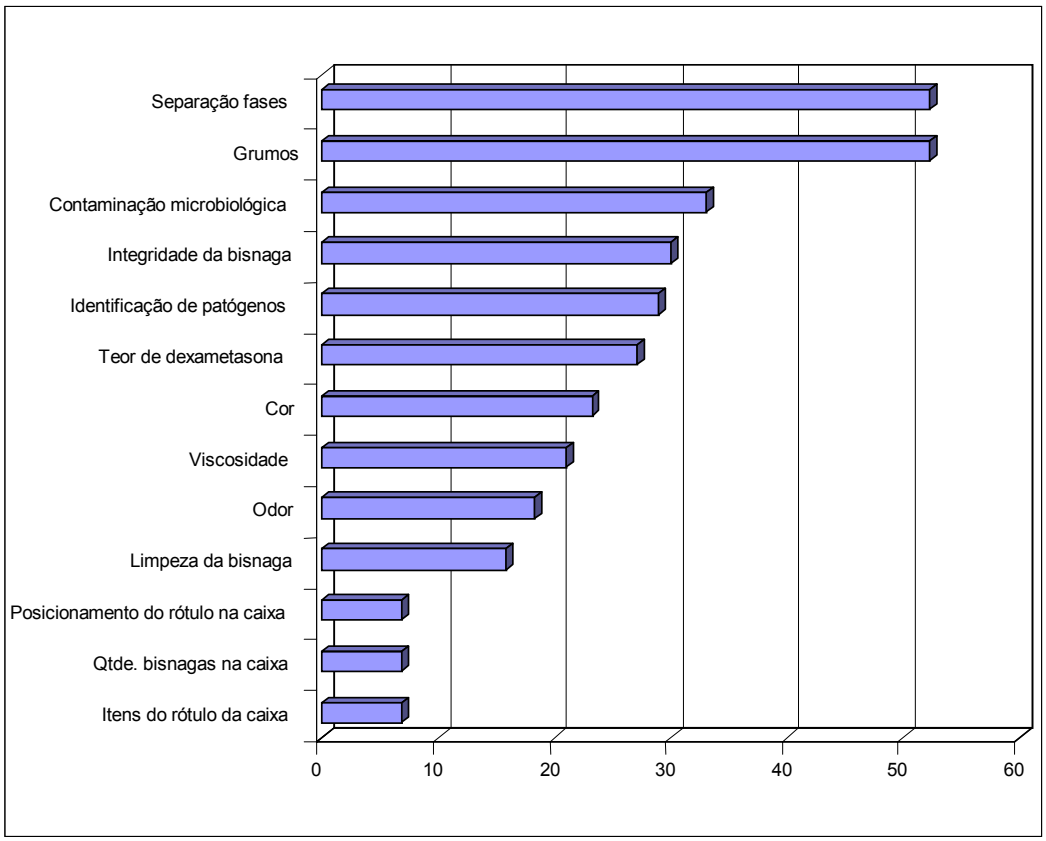


Figura 21: Priorização das características de qualidade do processo do creme de dexametasona.

A priorização das características de qualidade foi gerada através da ordenação do ICQ_j (figura 20) e apresentada na figura 21. Salienta-se (figura 21) as características críticas, separação de fases e grumos, que estão relacionadas (intensidade – muito importante) com vários itens da qualidade demandada (Homogeneidade, Concentração de P.A., Aparência do creme e Odor).

Em continuidade, foi feita a priorização das etapas do processo de manufatura do creme de dexametasona, listando-se as mesmas na ordem que aparecem na linha de produção e cruzando-as com as características de qualidade do produto final.

A equipe técnica preencheu a matriz considerando a intensidade das relações (Rij), conforme escala apresentada na tabela 2, entre as etapas do processo (i) e as características de qualidade do produto (j).

Gerou-se, a seguir, um índice de importância das etapas do processo calculado conforme a equação 2.

$$IP_i = \sum_{i=1}^{n} IQ_i \times R_{ij} \qquad \text{eq.2}$$

Na seqüência, a equipe técnica atribuiu valores, conforme a tabela 2, relativos à facilidade de atuação nas etapas do processo (F_i) e ao tempo de atuação (T_i) em tais etapas. Gerou-se a partir destas informações um índice de priorização das etapas do processo IP_i* de acordo com a equação 3.

$$IP_i^* = \sum_{i=1}^{n} IP_i \times F_i \times T_i \qquad \text{eq.3}$$

Características de Qualidade																		
Etapas do Processo	Grumos	Separação fases	Viscosidade	Contaminação microbiológica	Identificação de patógenos	Cor	Odor	Teor de dexametasona	Itens do rótulo da caixa	integridade da bisnaga	Limpeza da bisnaga	Qtde. bisnagas na caixa	Posicionamento do rótulo na caixa	Importância dos processos	Facilidade de Atuação	Tempo de atuação	Priorização
IQj*	523	523	209	330	289	232	183	272	68	300	158	68	68	IPi	Fi	Ti	IPi*
Recepção MP	0	0	0	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	39	2	2	59
Emulsificação	9	9	3	9	9	9	9	9	0	0	0	0	0	218	1	1	218
Recepção MAE	0	0	0	3	3	0	0	0	9	3	3	0	0	38	2	2	58
Envase	3	3	9	9	9	1	1	1	0	1	1	0	0	117	1	1	117
Embalagem	0	0	0	1	1	0	0	1	9	9	9	9	9	68	2	2	103

Figura 22: Matriz das etapas do processo de produção do creme de dexametasona

A figura 22 contempla a matriz das etapas do processo e a figura 23 apresenta a respectiva priorização das etapas, salientando a importância da etapa de emulsificação no processo em estudo.

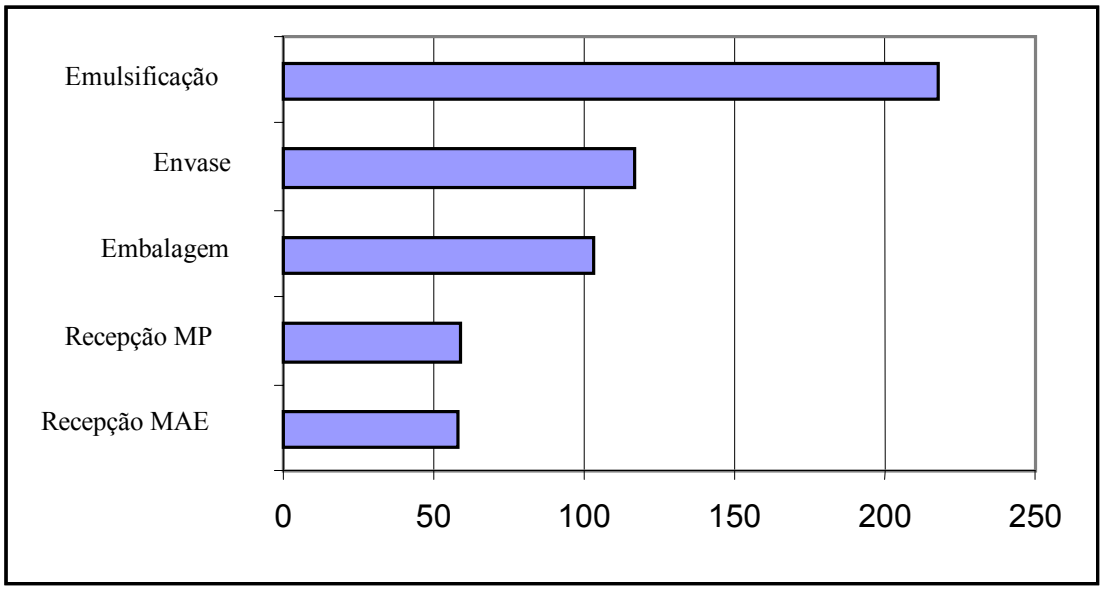


Figura 23: Priorização das etapas do processo do creme de dexametasona

E, para a definição da priorização dos parâmetros do processo, gerou-se um índice de importância dos parâmetros do processo (IPP_i), calculado conforme a equação 4.

$$IPP_{i*} = \sum_{i=1}^{n} R_{ij} \times IP_i * \qquad \text{eq.4}$$

Com o objetivo de obter a priorização dos parâmetros do processo, listou-se as etapas do processo de manufatura do creme de dexametasona e cruzou-se com os parâmetros do processo.

	Etapas do processo					
Parâmetros do processo	**Recepção MP**	**Emulsificação**	**Recepção MAE**	**Envase**	**Embalagem**	**Priorização**
Pontos pretos	9	1	0	0	0	7.5
Itens da etiqueta do mae	0	0	9	0	9	14.5
Itens da etiqueta da mp	9	0	0	0	9	14.6
Presença de grumos	0	9	0	3	0	23.2
Temperatura do equipamento	0	9	0	0	0	19.7
Tempo de mistura	0	9	0	0	0	19.7
Velocidade de agitação	0	9	0	0	0	19.7
Teor de dexametasona	9	9	0	1	1	27.2
Cor	3	9	0	1	0	22.7
Odor	3	9	0	1	0	22.7
Viscosidade	0	3	0	9	0	17.1
Separação de Fases	0	9	0	3	0	23.2
Contagem de Bactérias/fungos/leveduras	3	9	3	9	1	34.8
Identificação de patógenos	3	9	3	9	1	34.8
Marcação lote/validade	0	0	0	3	9	12.8
Peso líquido médio do envasado	0	0	0	9	3	13.6
Limpeza da bisnaga	0	0	9	1	9	15.7
Recartilhamento	0	0	0	3	9	12.8
Posicionamento da bisnaga na máq.de envase	0	0	0	9	0	10.5
Posicionamento do rótulo na caixa	0	0	0	0	9	9.3
Identificação do produto	0	0	9	0	9	14.5
Marcação lote/validade	0	0	0	0	9	9.3
Limpeza da caixa	0	0	9	0	9	14.5
Montagem da caixa	0	0	0	0	9	9.3
Qtde de bisnagas na caixa	0	0	0	0	9	9.3
IPI*	59	219	58	117	103	

Figura 24: Matriz dos parâmetros do processo

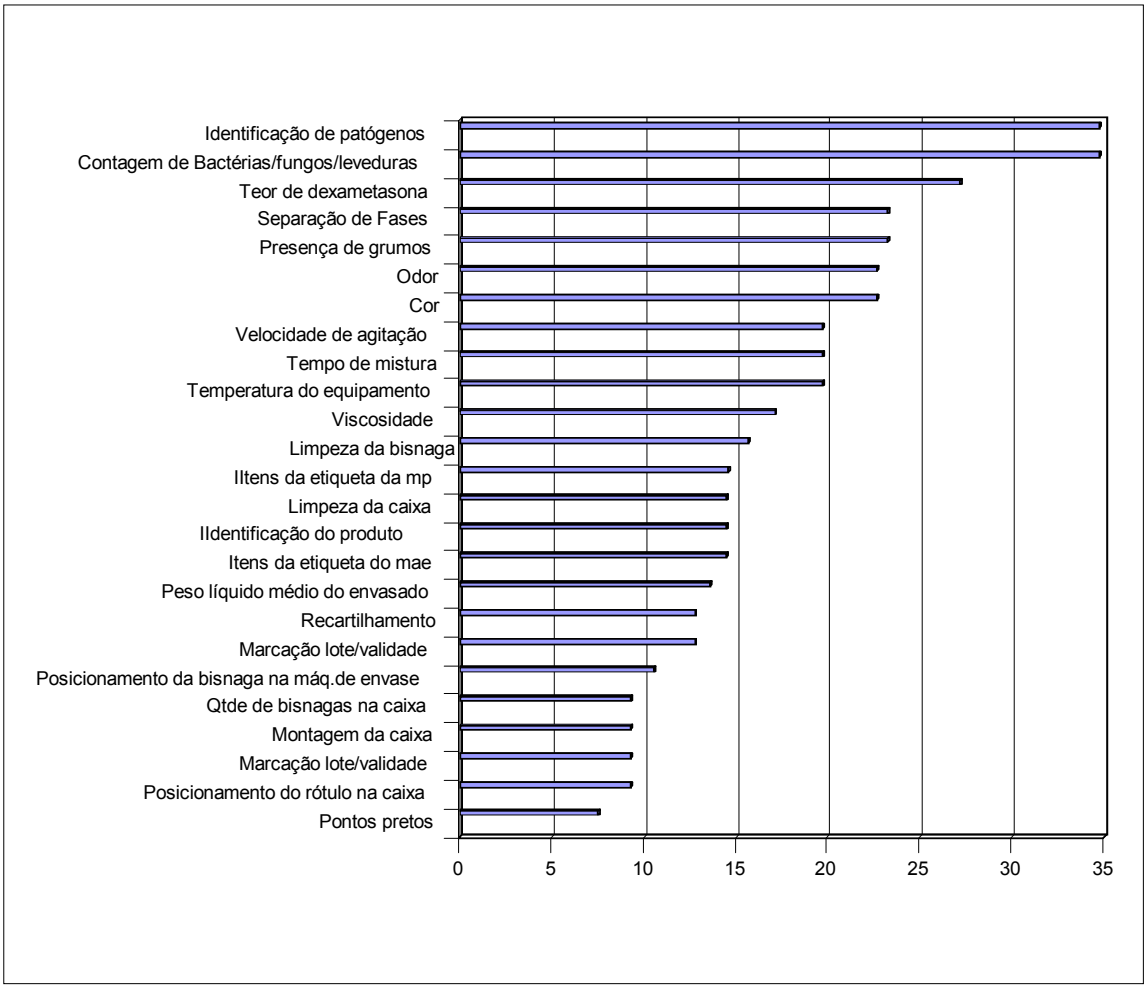


Figura 25: Priorização dos Parâmetros do processo

A equipe técnica preencheu a matriz considerando a intensidade das relações (R_{ij}) entre os parâmetros do processo (i) e as etapas do processo (j), conforme escala apresentada na tabela 2 (p. 75). A figura 24 contempla a matriz dos parâmetros do processo e a figura 25 apresenta a respectiva priorização dos parâmetros do processo. Na figura 25, salientam-se os parâmetros: contagem de microorganismos (bactérias/fungos/levedura), identificação de patógenos e teor de dexametasona.

Causas

Os parâmetros críticos do processo, contagem de microorganismos e teor de dexametasona fora das especificações, determinam, respectivamente, contaminação microbiológica e variabilidade do teor. Para apurar as possíveis causas destes dois problemas foi utilizada a técnica de *Brainstorming* que é, segundo Aguiar (2002), uma ferramenta de qualidade usada para encaminhar o raciocínio das pessoas na solução de um problema utilizando o conhecimento das mesmas sobre o assunto em estudo.

Para a contaminação microbiológica, a equipe assinalou as possíveis causas que levariam a este problema, tais como: a limpeza inadequada da máquina, mau acondicionamento, má qualidade do ar e da água, preparo inadequado do método e inadequação do método. A partir destas causas primárias, foram determinadas as causas secundárias e terciárias como mostra a figura 26. Verifica-se, na figura 26, que o treinamento aparece como causa secundária ou terciária em três das cinco causas primárias assinaladas. A equipe concluiu que a falta de treinamento sistemático, com o objetivo de motivar o cumprimento dos procedimentos é um fator que atinge as causas primárias: limpeza inadequada da máquina, mau acondicionamento da matéria-prima e preparo inadequado para o método.

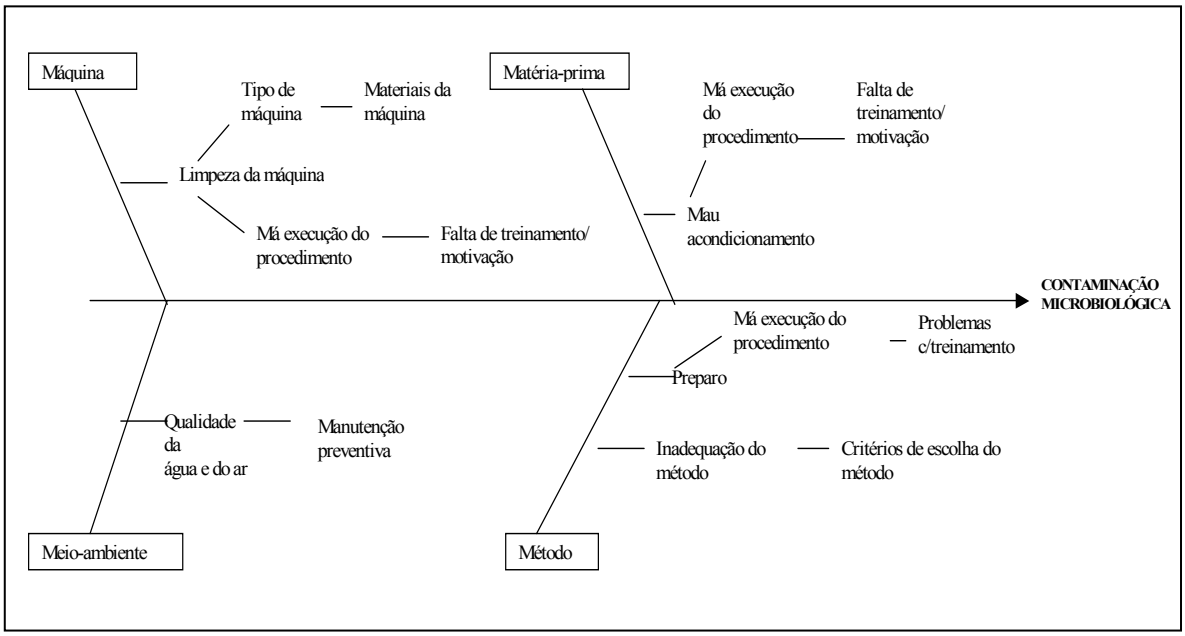


Figura 26: Diagrama de causa e efeito para a contaminação microbiológica

Para o problema de dosagem inadequada, a equipe utilizou a mesma técnica e obteve as causas assinaladas no diagrama de causa e efeito da figura 27. Pode-se observar na figura 27 que a falta de treinamento, com o objetivo de motivar os funcionários a seguirem os procedimentos estabelecidos, aparece, assim como na figura 26, como fator que atinge as causas primárias da dosagem inadequada as quais foram estabelecidas pela equipe como: execução inadequada dos procedimentos pelos funcionários, mau funcionamento da máquina.

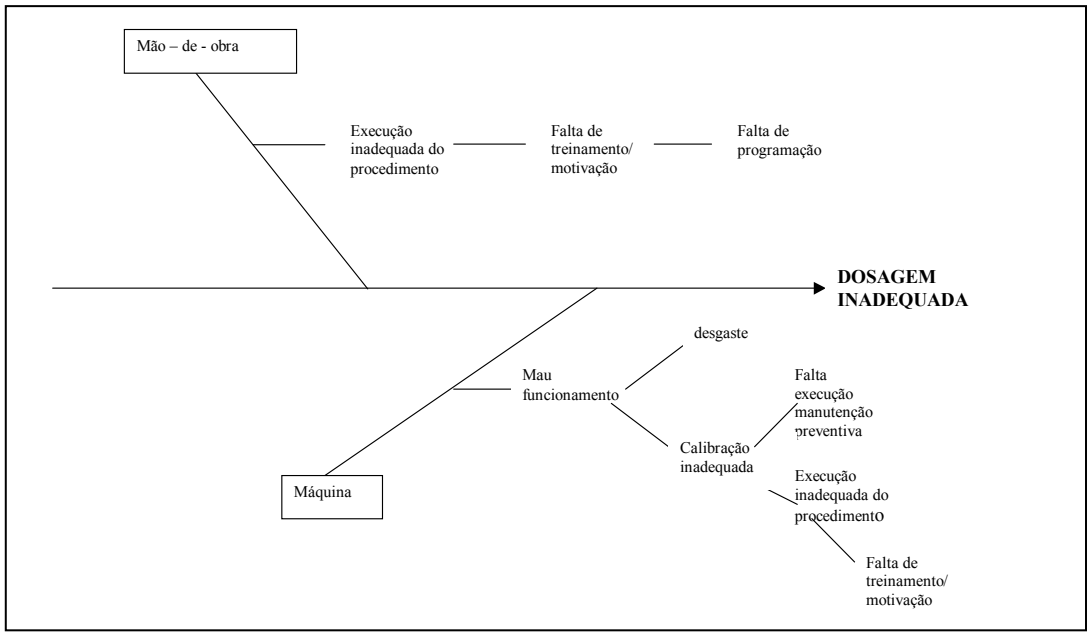


Figura 27: Diagrama de causa e efeito para a dosagem inadequada devido à variabilidade do teor

3.4.5 Protocolos de Validação, Conceito, Conteúdo e Relação de Protocolos

Conceito de protocolo de validação

Com base na revisão de conceitos efetuada nas primeiras reuniões, a equipe, no sentido de deixar claro os conceitos e conteúdos dos protocolos de validação a serem desenvolvidos a posterior elegeu o conceito de Protocolo, citado por Chow e Liu (1995), para inserir no PMV: é um documento escrito que define e detalha as partes críticas do processo de

produção, estabelece a maneira como o programa de validação deverá ser conduzido e, lista critérios para uma validação bem sucedida.

Conteúdo do protocolo de validação

Na seqüência, a equipe decidiu que os seguintes itens deveriam fazer parte do protocolo de validação, com base na revisão bibliográfica e na RDC 134 (BRASIL, 2001):

- Objetivo
- Responsabilidades
- Descrição dos equipamentos/sistema/instalação
- Procedimentos e Métodos
  - Inspeção da instalação
  - Verificação dos POP envolvidos
  - Calibração dos instrumentos de controle
  - Testes de validação

- Critérios de aceitação
- Anexos
- Referências
- Histórico
- Relatório Final
- Aprovação

Relação de protocolos para validação

A Equipe considerou, com base nos elementos que integram o processo atual de fabricação do creme de dexametasona, que a relação de protocolos para a validação que integrarão o PMV no processo deste creme, deve ser:

- Sala
- Utilidades
  - Água purificada

- Ar

- Equipamentos
  - Fogão Industrial
  - Batedeira Industrial
  - Máquina Envasadora
  - Ink-Jet
  - Mesa com esteira transportadora (Bomba de transporte)
- Processos/Operações
  - Emulsificação
  - Envase
  - Embalagem
- Pessoal
  - Treinamento

3.4.6 Conceito e conteúdo do relatório de validação

Com base na revisão de conceitos efetuada nas primeiras reuniões e no conteúdo da RDC 134 (BRASIL, 2001), a equipe elegeu o conceito e os conteúdos para integrarem o PMV. O desenvolvimento dos conteúdos deste relatório não fez parte deste trabalho.

Os relatórios de validação são documentos que reúnem os registros, resultados e avaliações de um programa de validação concluído (BRASIL, 2001). Sugere-se como conteúdo do relatório de validação:

- **Título**
- **Objetivo**: onde será descrito brevemente e de maneira clara e precisa qual o objetivo daquele relatório de validação.
- **Materiais e métodos:** este tópico deve descrever como o estudo foi desenvolvido. Materiais, métodos, amostragem e testes utilizados devem aparecer neste tópico. Deve-se descrever como foi realizada a amostragem, apresentando a lista de pontos amostrados, freqüência e quantidade amostral.

- **Apresentação e análise dos resultados:** este tópico deve apresentar os resultados relevantes do estudo através de gráficos, tabelas e outras ferramentas da qualidade que auxiliem a demonstrar e comprovar estes resultados. Também neste tópico, apresenta-se a análise dos resultados, comparando-os com os critérios de aceitação descritos nos protocolos.
- **Conclusão e Aprovação:** este tópico deve conter as conclusões, após as comparações com os critérios de aceitação realizadas no tópico anterior. Em relação à aprovação, deve constar quem preparou o documento (membros da equipe), quem aprovou o mesmo (chefe da equipe de validação), data e assinatura dos responsáveis.

3.4.7 Plano de monitoramento do processo

A equipe estabeleceu, conforme Rehder (2000), que o plano de monitoramento deve garantir que os processos validados mantêm os seus parâmetros conforme definidos na validação. Este plano, segundo a equipe, deverá ser desenvolvido com o auxílio de pessoal externo à empresa (assessor) apto para este trabalho.

Nesta etapa do planejamento do PMV, listou-se o conceito de relatório de monitoramento e o conteúdo que deverá fazer parte do mesmo:

Conceito de relatório de monitoramento

Documento no qual se encontram reunidos os registros, resultados e avaliação de um programa de monitoramento concluído.

Conteúdo do relatório de monitoramento

- Título
- Objetivo do relatório
- Apresentação e análise dos resultados obtidos
- Aprovação

3.4.8 Critérios de identificação de situação

Neste item, conforme a equipe de validação, deverá ser estabelecido o critério que identificará a situação em que se encontra o sistema ou processo a ser validado, ou já validado e/ou sob monitoramento. A identificação da situação em que se encontra o sistema ou processo poderá facilitar o trabalho de futuras auditorias internas ou externas. Os critérios de identificação de situação serão elaborados pela equipe quando do desenvolvimento dos outros itens do PMV, tais como protocolos e relatórios.

3.4.9 Pessoal apto à aprovação da validação

No campo "Aprovação" do PMV, a equipe concluiu que deve constar: quem preparou o documento (membros da equipe), quem aprovou o mesmo (chefe da equipe de validação), data e assinatura dos responsáveis, seguindo o que determina a Resolução RDC 210 (BRASIL, 2003). Para os protocolos, relatórios de validação e de monitoramento, neste campo (aprovação), o critério adotado deverá ser o mesmo. A elaboração, propriamente dita, dos protocolos, relatórios de validação e de monitoramento, não foram alvo deste projeto por limitação de tempo.

3.5 Fase Final

Nesta etapa, a equipe concluiu o projeto e fez as considerações sobre o trabalho desenvolvido. Foram necessárias três reuniões para realizar a etapa final. Na primeira, a equipe técnica listou as necessidades para a realização da validação, levantadas durante o desenvolvimento deste projeto; na segunda, a equipe listou os pontos positivos e negativos do projeto desenvolvido; na terceira reunião, a equipe ponderou e concluiu sobre as causas para os pontos negativos que surgiram no projeto.

Após as considerações sobre as necessidades para realizar o trabalho de validação, que gerou a figura 28, a equipe listou os pontos que considerou positivos e negativos do trabalho desenvolvido.

Necessidades Gerais		
Reforma da área física e sistema de tratamento de ar Qualificação das instalações Aquisição, instalação e qualificação de equipamentos de produção e controle de qualidade Qualificação e contratação de pessoal Participação efetiva da direção do laboratório e da empresa Reestruturação do administrativo (com relação a cargos) Definição de papéis Contratação de consultoria Qualificação do Sistema de água purificada		
Necessidades do Controle de Qualidade		
	Físico-Químico	**Microbiológico**
Contratação de empresas para calibração e/ou qualificação de equipamentos	**X**	**X**
Qualificação de instalações	**X**	**X**
Aquisição de padrões certificados e reagentes de boa procedência	**X**	**X**
Aquisição de cepas-padrão		**X**
Necessidades da produção (Semi-Sólidos)		
Contratação de empresas para calibração e/ou qualificação de equipamentos		
Qualificação de instalações		
Necessidades do almoxarifado		
Qualificação de fornecedores de matéria-prima e material de acondicionamento e embalagem		
Contratação de empresas para calibração e qualificação de equipamentos: balanças, recipientes de medida		
Qualificação de instalações: ar (umidade, temperatura, quantidade de partículas em suspensão)		

Figura 28: Lista de necessidades levantadas pela equipe

Com relação aos pontos positivos, considerou que o projeto propiciou repensar os fluxos de produção e o processo como um todo, além de contribuir para visualizar:

- a complexidade do processo e através de ferramentas específicas (tais como, *Brainstorming*, Diagrama de causa e efeito) poder desmembrar esta complexidade em unidades para o estudo.

- a necessidade da contratação de assessoria em validação para trabalhar juntamente com a equipe formada.
- a urgência da implantação da validação de métodos de análises, limpeza e processo.
- a necessidade de qualificação do grupo através de cursos.
- as reais necessidades de se fazer a validação.
- a necessidade da busca de informações para a realização do trabalho e qualificação profissional.
- o volume de trabalho e de dedicação para realizar a validação.
- as dificuldades e deficiências para realizar o trabalho.

a impossibilidade da dedicação do mesmo grupo que faz a rotina de trabalho para trabalhar em validação.Como pontos negativos a equipe considerou:

- o desinteresse do grupo pelas atividades a desenvolver,
- a falta de seriedade com o trabalho de validação,
- a falta de união do grupo, comprometimento e dedicação com o trabalho desenvolvido.

Na terceira reunião, a equipe analisou as causas que poderiam ter levado aos pontos negativos que surgiram no projeto. Considerou, nesse momento, que a maior dificuldade é manter e se dedicar às atividades do projeto paralelamente às outras atividades e responsabilidades de cada membro da equipe. Responsabilidades estas, já existentes antes do projeto. O grupo, conforme concluíram, deve disponibilizar mais tempo para o trabalho de validação. Durante o projeto foram programadas reuniões da equipe, juntamente com a Gerente de Projeto e o Gerente de Apoio. No desenvolvimento do projeto, a própria equipe constatou a necessidade de mais encontros internos que envolvessem a equipe técnica, com o objetivo de desenvolver as atividades do projeto. Mas estas reuniões internas, sem a presença da Gerente de Projeto, não foram todas efetuadas pelo grupo.

Quando questionada sobre se os pontos negativos apontados teriam relação com a estrutura de planejamento do projeto, a equipe considerou que foram dois os motivos que levaram a estes pontos e que não teriam, no seu entendimento, relação com a estrutura do projeto. O primeiro seria a restrição de tempo, por estarem envolvidos com a rotina e terem

que se envolver com mais um projeto. Esta restrição poderia, conforme a equipe, gerar desinteresse. O grupo salientou que ocorreu uma situação semelhante na época em que a empresa iniciou a implantação das BPF, quanto à parte da legislação relacionada com o controle de qualidade. A empresa precisou inserir novas atividades na rotina do trabalho e comentam que da mesma forma terá que ser feito com a validação. Com a realização da validação, novas atividades deverão ser inseridas nas rotinas normais de trabalho.

O segundo ponto seria a acomodação do grupo, que também levaria a um desinteresse. Esta acomodação teria sido gerada pela atual situação por qual a empresa está passando, não tendo, assim, relação com a estrutura do projeto (como ele foi proposto). E sim, com o estado de indefinições na empresa que passa por reformas. Indefinições estas de produção, de rotinas de trabalho e de salários.

A equipe considerou que poderiam ter aproveitado melhor o projeto; mas também, ponderou que este trabalho propiciou uma oportunidade para enxergar necessidades e a estrutura do planejamento da validação como um todo e esclareceu sobre o volume de trabalho que existe pela frente.

O documento “Plano Mestre de Validação da Seção de Semi-sólidos”, gerado durante o projeto, foi considerado pela equipe como um instrumento de suporte para o princípio da discussão sobre a validação com a direção da empresa, com a finalidade de iniciar um Programa de Validação e para indicar questões a serem pensadas, como a qualificação dos fornecedores e a necessidade quanto o estabelecimento de um setor de desenvolvimento de produto.

Por outro lado, a estruturação de tal documento, segundo o grupo, deixou clara a necessidade de organizar a documentação já existente e a que virá a ser elaborada. O que se tem hoje na empresa, é o controle dos procedimentos, mas a documentação deve ser reunida, arquivada e organizada de maneira que facilite a produção e as auditorias futuras. Isto envolve, segundo a equipe, definir as responsabilidades sobre a documentação.

O planejamento do PMV foi elaborado para a menor seção de produção de medicamentos da empresa e propiciou, segundo o grupo, visualizar a complexidade e o volume de trabalho a ser feito na validação dos processos de fabricação. Outro ponto, salientado como importante, é o treinamento de pessoal que, conforme a equipe, deve ser um dos primeiros passos na execução de um programa de validação. Este treinamento deverá, depois de iniciado, ser contínuo e permanente. A equipe considera que tem condições de organizar e supervisionar o Programa de Validação de processos para o laboratório, mas precisará de ajuda externa (assessoria/consultoria) para execução da validação.

4. PROPOSTA PARA A ELABORAÇÃO DE UM PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO

Este capítulo apresenta uma proposta para o planejamento e a elaboração de um Plano Mestre de Validação (PMV) para uma seção de produção de medicamentos em uma empresa farmacêutica. Esta proposta pode ser considerada como um subprojeto do Projeto de Validação dos processos de uma Empresa Farmacêutica. Maximiano (2002) define subprojeto como uma parte de um projeto de grande porte, considerando como exemplo de subprojetos, uma fase de um projeto ou uma tarefa específica. Neste caso, o planejamento e a elaboração do PMV para uma seção de produção de medicamentos pode ser considerado como parte de um projeto maior, que é o Programa de Validação dos processos de uma empresa farmacêutica.

Considerando a revisão bibliográfica (capítulo 2), cabe salientar que em um Programa de Validação dos processos de produção em uma empresa farmacêutica, questões importantes devem ser esclarecidas, tais como:

- Qual o objetivo do programa de validação?
- Como conduzir o programa de validação?
- Qual departamento será responsável pelo programa de validação?
- Deverá ser criado um departamento exclusivo para os trabalhos de validação ou será contratada outra empresa para realizar a validação?
- Se houver um departamento de validação como será inserido este departamento no organograma da empresa?

- Como serão organizados os grupos que trabalharão nas tarefas de validação (grupo dedicado, força-tarefa, consultores ou outra opção como força-tarefa/consultor)?
- Todos ou quais processos devem passar pela validação?
- Como determinar o tipo de validação para cada processo?
- Prioridade dos processos para a validação?

Outros pontos poderiam ser listados, mas a finalidade é ressaltar a necessidade de organizar e estruturar estas e outras questões, através de um Programa que possa fornecer as diretrizes para a realização da validação dos processos de uma empresa farmacêutica.

A proposta deste trabalho foi focada na validação prospectiva que necessita da elaboração do documento chamado Plano Mestre de Validação. Porém, durante o estudo junto à empresa, ficou evidente que podem surgir dúvidas em relação à questão da escolha do tipo de validação (prospectiva, concorrente ou retrospectiva). Sobre esta questão, especificamente, foi elaborado um fluxograma (figura 29) alicerçado na revisão bibliográfica e nesse estudo. Pretende-se com este fluxograma (figura 29), estruturar uma seqüência de passos básicos que venham a auxiliar na decisão pelo tipo de validação a aplicar.

Primeiramente, considerando que a Qualificação da Instalação (Q.I.), a Qualificação Operacional (Q.O.) e as calibrações foram realizadas, verifica-se a estabilidade do processo. A palavra estabilidade está sendo utilizada com o sentido de ausência de mudanças no processo, garantindo que o mesmo durante um determinado período de tempo permaneceu da mesma forma. Nesse sentido, se o processo é relativamente estável e se os dados foram registrados adequadamente, se conduz à validação retrospectiva: analisa-se uma série de lotes (vinte lotes, conforme BERRY & NASH, 1993), documenta-se os resultados e aprovam-se as conclusões (validando-se ou não o processo). Nesse caso, validação retrospectiva, de acordo com FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1987), é a validação de um processo para um produto já em distribuição e é baseada na produção acumulada, controle e análise dos dados.

Para o caso do processo não estável, ou seja, ocorreram modificações que causaram resultados diferentes dos anteriormente obtidos, mas Q.I., Q.O. e calibrações estão corretas,

então, se conduz a validação concorrente. Neste tipo de validação, acumula-se os lotes e então se procede a análise, documenta-se os resultados e aprova-se as conclusões.

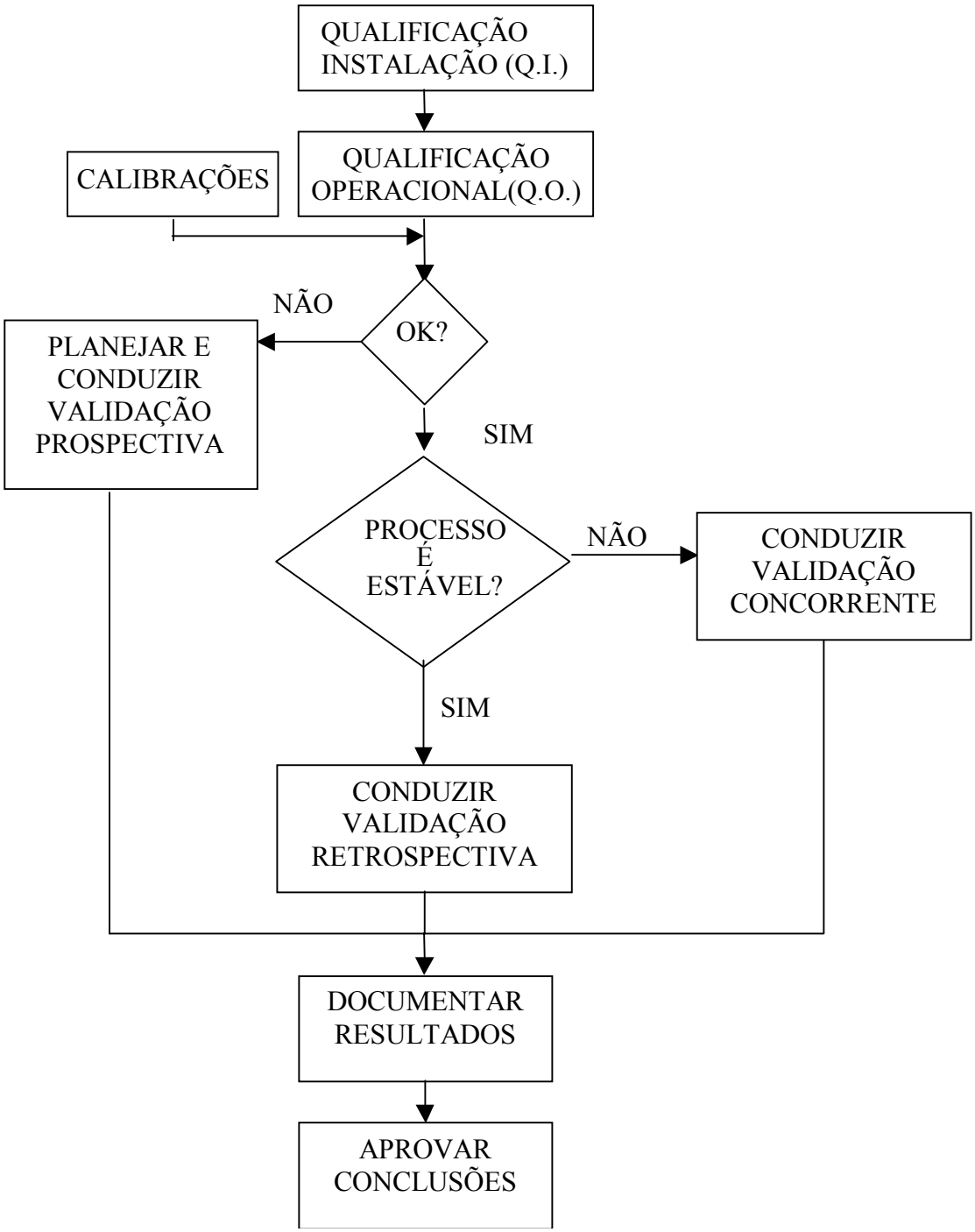


Figura 29: Tipos de validação

Por outro lado, se a Qualificação das Instalações, Qualificação Operacional e as calibrações não foram efetuadas, deve-se providenciar e conduzir a validação prospectiva, documentar os resultados e aprovar as conclusões. O estudo do tamanho da amostra (vinte lotes para validação retrospectiva e três lotes para validação concorrente ou prospectiva) não foi alvo deste trabalho, mas são considerações que merecem estudo. Com base, também, na revisão bibliográfica e no trabalho realizado junto à empresa, outro fluxograma (figura 30) foi elaborado para o caso do tipo de validação estabelecido ser a prospectiva. Esse fluxograma (figura 30) refere-se às etapas básicas desse tipo de validação. Inicia-se uma validação prospectiva com o planejamento e elaboração de um documento chamado de Plano Mestre de Validação (PMV), realiza-se a Q.I., a Q.O. e calibrações necessárias, procede-se à qualificação do produto e do processo, seguindo as diretrizes do PMV. Se o processo é capaz e gera um produto dentro das especificações, elabora-se o relatório de validação e aprova-se as conclusões. Se o processo não é capaz, deve-se procurar onde está o problema e voltar ao PMV para efetuar as mudanças necessárias e realizar nova validação.

O terceiro fluxograma elaborado (figura 31) refere-se às etapas de trabalho após a validação. Com a validação realizada, padroniza-se a documentação, procedimentos, programas de treinamentos e de manutenções e calibrações. Inicia-se a rotina e o monitoramento do processo. Se houver mudanças nas instalações, produto ou no processo avalia-se a necessidade de revalidar o mesmo. Caso necessário, o processo é revalidado e volta-se à padronização para as alterações necessárias. Se a revalidação não for necessária, dá-se seguimento ao monitoramento. As mudanças ocorridas devem ser registradas para que não se perca o histórico destas modificações.

A proposta apresentada a seguir é focada na validação prospectiva e foi desenvolvida sob a óptica de projetos. Em geral, projetos (ou subprojetos) envolvem quatro etapas: (a) fase conceitual, (b) fase do planejamento, (c) fase de execução e (d) fase final. A proposta, representada pela figura 32, considera este enfoque. Suas fases serão descritas, a seguir, para o caso da elaboração do PMV, considerando a revisão bibliográfica (capítulo 2) e o estudo desenvolvido na empresa (capítulo 3).

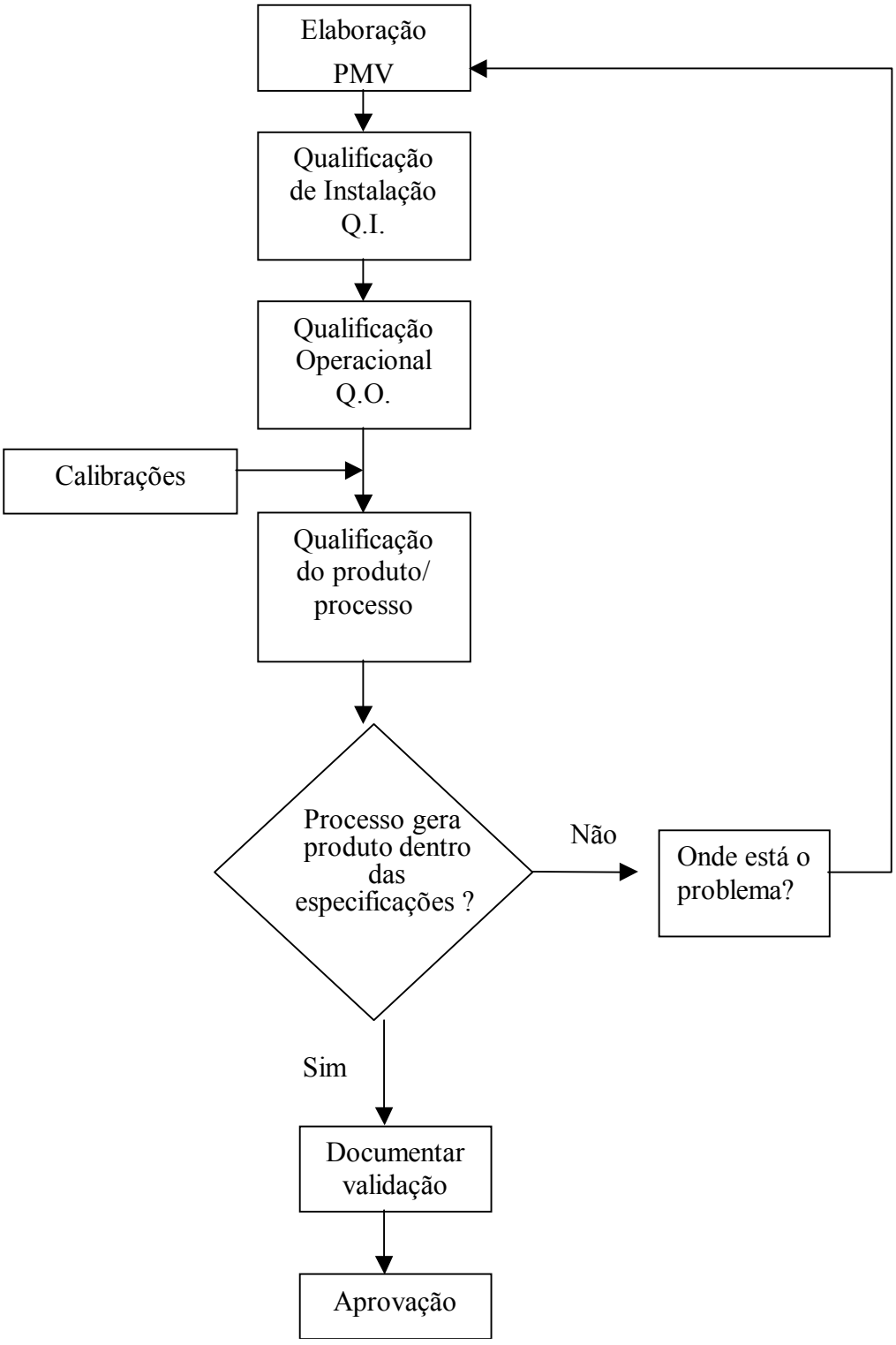


Figura 30: Etapas da validação prospectiva

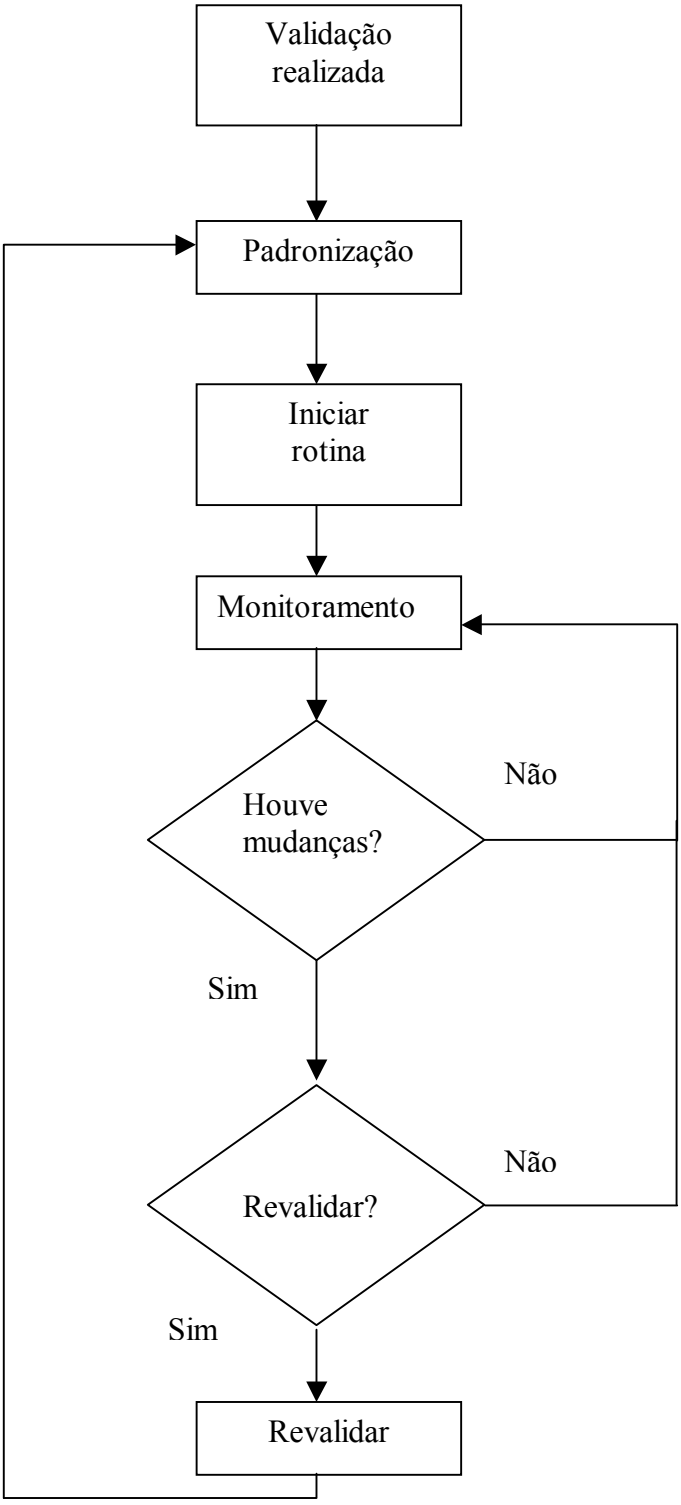


Figura 31: Etapas pós-validação

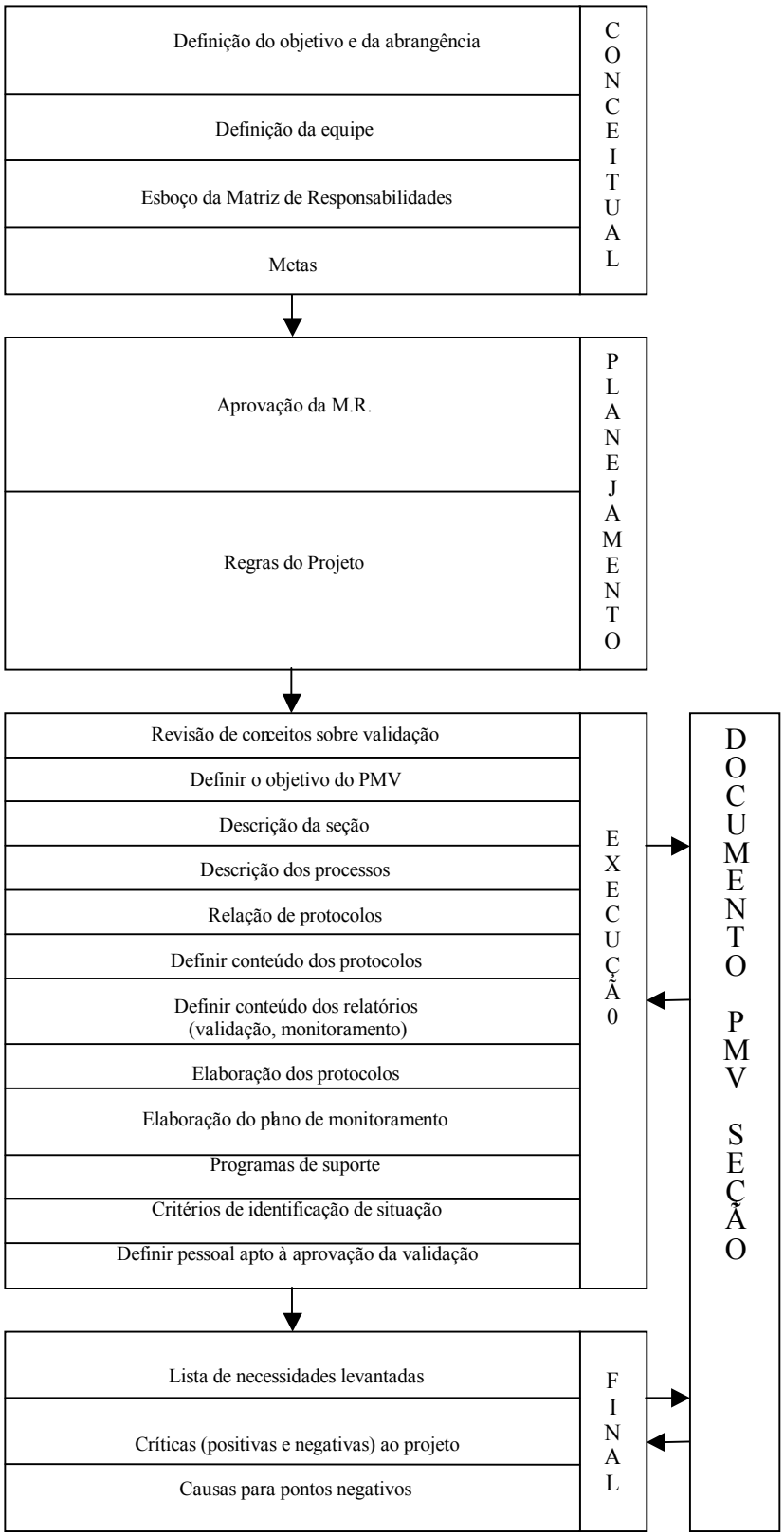


Figura 32: Proposta para elaboração de PMV de uma seção de produção de medicamentos

4.1 Fase Conceitual

Sugere-se, nesta fase, que sejam definidos o objetivo do projeto, a abrangência, esboço da matriz de responsabilidades, a definição da equipe e as metas a serem alcançadas, a partir da elaboração do PMV.

4.1.1 Definição do objetivo, da abrangência e das metas

Primeiramente, deve-se ter claro o propósito do projeto e para isto, deve-se defini-lo. Com a declaração do propósito (ou objetivo) do projeto, busca-se responder a razão da realização do mesmo. Esta questão é relevante, pois um projeto de validação envolve uma porção significativa de tempo e dinheiro. A definição do objetivo deve ser clara e não se pretende através dela descrever detalhadamente as partes do projeto. Como exemplo, pode-se tomar o propósito declarado no projeto do PMV da empresa estudada (capítulo 3): *O propósito do projeto foi reunir, organizar e definir as informações e as pessoas necessárias à elaboração do Plano Mestre de Validação da Seção de Semi-Sólidos da empresa em estudo. Este projeto transcorreu durante o período de 1º de agosto/2002 a outubro de 2003.*

Na seqüência, deve-se estabelecer limites para o projeto. Conforme Verzuh (2000), a declaração de escopo (abrangência) do projeto impõe alguns destes limites ao projeto. O ato de impor limites evita o aumento de trabalho durante a execução, bem como, evita fugir das estimativas de prazo e custos originais. Estes limites não estão necessariamente todos relacionados na declaração de abrangência do projeto, pois podem ser encontrados em outras partes do mesmo, tais como na lista de atividades ou na definição das responsabilidades dos integrantes da equipe de validação. Também se pode citar atividades fundamentais ao sucesso do projeto, mas que fogem ao seu escopo, tais como: a elaboração de um programa de manutenção e calibração dos equipamentos ou elaboração do plano de monitoramento do processo.

Além de especificar o propósito e o escopo, é necessário que se identifique para a equipe quais as metas ou resultados que se pretende atingir com o projeto. Segundo Verzuh (2000), isso ajuda a definir os limites do projeto e a se concentrar no empenho da equipe em

produzir um resultado. No caso do planejamento de um Plano Mestre de validação de processos de uma seção de produção de medicamentos farmacêuticos, pode-se obter resultados intermediários e finais. Como resultados intermediários, destacam-se: aperfeiçoar os conhecimentos sobre validação, a seção e o processo em estudo e a estruturação do documento chamado de PMV, para a seção em foco. Como resultado final, pode-se citar a validação dos processos estudados; o que representa a comprovação de que os processos são capazes e produzem produtos dentro das especificações estabelecidas.

4.1.2 Esboço da matriz de responsabilidades

Para dar andamento ao projeto, é importante que os papéis de seus participantes estejam claros. A contribuição que cada participante dá ao projeto pode ser representada através da Figura 8 (p. 38 ou p.100). Mais comentários sobre os respectivos papéis e suas contribuições podem ser vistos no capitulo 2 ou em Dinsmore (1998), Verzuh (2000) e Sholtes (2002).

Papel	**Contribuição**
Gerente do projeto	Define, planeja, controla e lidera o projeto
Equipe do projeto	Habilidade e empenho para executar tarefas
Apoiador	Autoridade, dirige e mantém a prioridade do projeto
Cliente	Exigências do produto, verbas
Gerente de função	Política da Empresa, recursos

Figura 8. Contribuição dos participantes ao projeto

Fonte: Verzuh, (2000, p.63)

Lista de Atividades

O gerente de projeto elabora uma lista de atividades básicas, que integrará a matriz de atividades/equipe, com base nas figuras 12 e 13 (p. 49 e 51) que se referem ao conteúdo do PMV, sugeridos por Nash e Wachter (1996) e pela RDC 134 (BRASIL, 2001). A construção, tanto da lista de atividades como da equipe que trabalhará no projeto, dependerá da seção e do

processo em estudo, considerando que cada linha de produção é composta por equipamentos próprios e fluxos diferentes. No entanto, pode-se sugerir atividades fundamentais à elaboração de um PMV, quais sejam: definição da equipe de validação, definição das responsabilidades, definição do objetivo do documento, descrição da seção e dos processos e a relação e elaboração dos documentos necessários à realização da validação.

Definição da equipe de trabalho

O Gerente de Apoio definirá a equipe que trabalhará nas atividades de elaboração do PMV. A equipe poderá sofrer alterações no decorrer das atividades, conforme a necessidade das tarefas a serem cumpridas. Na matriz, ficará indicado o cargo/função, como sugere Verzuh (2000), pretendendo com isto, manter a responsabilidade pela atividade, caso haja mudança no titular do cargo/função respectiva. Alterações na matriz quanto a atividades ou cargo/função deverão ser anotadas e levadas ao conhecimento de todos na equipe para que as responsabilidades que advenham destas mudanças passem a ser conhecidas e aprovadas. Estas atitudes têm como finalidade o comprometimento da equipe com as atividades e responsabilidades determinadas, permitindo assim, que as tarefas sejam realizadas com o mínimo conflito possível.

A figura 15 (p.63) apresenta uma proposta de matriz das principais atividades e uma sugestão dos possíveis integrantes da equipe do projeto. Essa figura permite a visualização da estrutura proposta para o PMV, considerando estes dois fatores. Os representantes da equipe, sugeridos na matriz (figura 15), foram selecionados pelo que determina a resolução RDC 210 (BRASIL, 2003), a qual salienta que a validação requer cooperação mútua de vários setores, tais como: desenvolvimento, produção, garantia da qualidade e controle de qualidade. Esta mesma resolução determina, ainda, um representante da engenharia ou de manutenção que podem ser incluídos na matriz (figura 15), bem como outros colaboradores, que se façam necessários, de acordo com o projeto.

O conteúdo da Matriz de Atividades será, primeiramente, preenchido pelo Gerente de Apoio, pois o mesmo deverá ser um representante que possua conhecimentos amplos sobre as áreas envolvidas e as atividades e responsabilidades que cada representante destas áreas exercem.

Os códigos utilizados na matriz de responsabilidades (figura 15, p. 63 ou p. 102) são os mais usuais e indicam, segundo Verzuh (2000), o nível de envolvimento, o papel de autoridade e responsabilidade de cada participante. O código E indica a responsabilidade sobre a execução, caracterizando o grupo que fará a atividade. O código C sinaliza para quem precisa ser consultado quando da execução da atividade. As pessoas ou grupo que precisam ser somente informadas sobre as atividades indica-se com o código I. E, por fim, utiliza-se o código A para o indivíduo ou grupo que detém a autoridade para a aprovação.

Atividades	**Gerente de Projeto**	**Gerente de Apoio**	**Gerente do Controle Qualidade**	**Gerente de Produção**	**Gerente de Desenvolvimento Farmacêutico**	**Gerente da Garantia da Qualidade**
1.Definir equipe						
2.Definição da MR						
3.Rever conceitos validação/qualificação						
4.Definir objetivo do Plano Mestre						
5.Descrição da seção						
6.Descrição dos processos						
7.Elaborar relação de protocolos						
8. Definir elaboração dos protocolos						
9.Definir plano de monitoramento						
10.Definir Programas de Suporte(*)						
11. Estabelecer o conteúdo do relatório de validação						
12. Estabelecer conteúdo do relatório de monitoramento						
13. Critérios de identificação de situação						
14. Definir pessoal apto à aprovação da validação						
Legenda: A = autoridade para aprovar; **C** = precisa ser consultado; **E** = responsabilidade sobre a execução; **I** = precisa ser informado. (*) = (programa de calibração dos instrumentos de medição Inspeção e ensaios, Manutenção preventiva dos equipamentos).						

Figura 15: Proposta de Matriz de atividades e equipe do PMV

4.2 Fase de Planejamento

Nesta etapa, através de uma primeira reunião, organiza-se a equipe de trabalho, coloca-se a mesma a par do projeto e estabelecem-se as regras de trabalho. Além de evidenciar a importância do comprometimento das pessoas envolvidas com o projeto.

4.2.1 Aprovação da Matriz de Responsabilidades

O esboço da matriz de responsabilidades preparado pelo gerente de apoio será apresentado à equipe para a sua aceitação ou modificação. Após o aceite, será então denominada como "Matriz de Responsabilidades". A discussão com a equipe sobre suas responsabilidades e a lista de atividades é importante para que os membros se comprometam com a execução das atividades listadas. Esse tipo de Matriz permite a visualização do trabalho a ser desenvolvido e responsabilidades do projeto, dificultando possíveis desentendimentos sobre este assunto. Qualquer mudança, tanto na lista de atividades como nas responsabilidades respectivas, devem ser conhecidas e aprovadas pela equipe, garantindo assim o comprometimento da equipe com as alterações e com o trabalho a realizar.

4.2.2 Regras do projeto

Estabelecer regras para o projeto é necessário para fazer a equipe entender e concordar com os caminhos do mesmo. A finalidade de determinar regras é evitar que mudanças ocorram todos os dias em relação às metas e às limitações do projeto. O melhor momento para criar regras e resolver diferenças de ponto de vista dos participantes em relação ao projeto, suas metas e limitações é nesta fase inicial. Para tanto, é necessário listar as metas, estabelecer as limitações do projeto e determinar como o projeto será conduzido.

Sugere-se, assim como descreve Verzuh (2000) em sua Declaração de Trabalho, que um documento seja redigido com a declaração do propósito, que é a resposta ao porquê do projeto, a declaração do escopo (abrangência), resultados (o que o projeto deve produzir), estimativas de custos e prazos e seus participantes. Verzuh (2000) ainda sugere a determinação da cadeia de comando (quem está subordinado a quem), o que organizaria os integrantes da equipe em relação à autoridade. A cadeia de comando pode ser ilustrada através de um organograma, demonstrando quem toma as decisões e a qual superior deve ser relatado

um problema. Verzuh (2000) afirma que a necessidade de uma cadeia de comando definida fica cada vez mais importante na medida em que o projeto ultrapassa os limites da organização. O organograma (figura 33) complementa a matriz de responsabilidades (figura 15, p. 63 ou p.102).

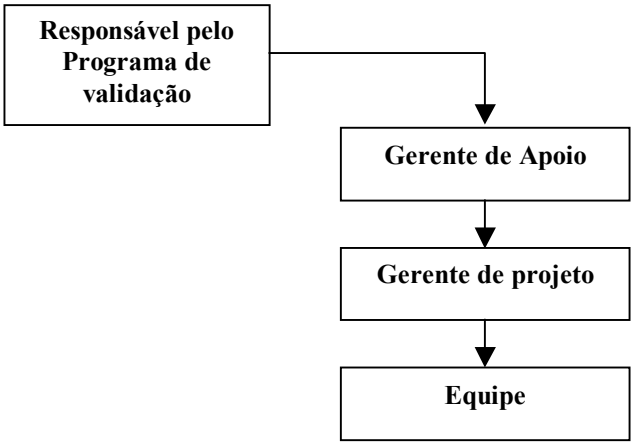


Figura 33. Organograma da cadeia de comando do projeto

Em um projeto de elaboração de um Plano Mestre de Validação, todos os participantes podem estar subordinados a mesma pessoa, que é o responsável pelo Programa de Validação. É importante salientar que os projetos possuem características diferentes em relação à organização da hierarquia de autoridade e, sendo assim, a figura 33 é só um exemplo e cada projeto deve estabelecer como será distribuída a autoridade entre seus participantes, levando em consideração quem serão os participantes e a quem estarão subordinados.

Outro ponto a ser estabelecido, ainda dentro das regras do projeto, é como serão registradas as decisões e ações dos participantes em relação ao andamento do mesmo. Sugere-se que o projeto seja conduzido através de reuniões programadas e estabelecidas por um cronograma inicial e que tais reuniões sejam registradas em fichas de registros de reuniões (Apêndice A). Estas fichas de reuniões servem para organizar melhor as informações e resultados obtidos, além de permitir a comunicação e o andamento do projeto para a equipe. Para tanto, cópias das fichas de registros devem ser distribuídas aos membros da equipe e responsáveis pelo projeto. Sholtes (2002) propõe esta ficha de registro como alternativa em vez de lavrar atas a cada reunião. Por outro lado, o cronograma das reuniões permite

visualizar a distribuição do andamento do projeto ao longo do tempo, contribuindo com o controle do mesmo.

4.3 Fase de Execução

Esta fase engloba a execução das atividades listadas na Matriz de Responsabilidades e o desmembramento de tais atividades, em tarefas. A equipe participará de reuniões, nas quais deverá debater, definir e elaborar os itens constantes da lista de atividades a fim de produzir o Plano Mestre de Validação, através de informações fornecidas pelo Gerente do Projeto, conhecimentos técnicos da equipe e outros recursos que se façam necessários, tais como documentações e ferramentas da qualidade.

4.3.1 Revisão dos conceitos sobre validação e definição do objetivo do PMV

A intervenção na empresa (capítulo 3) revelou que mesmo os integrantes da equipe possuindo conhecimentos básicos sobre o tema validação na indústria farmacêutica, tais conhecimentos não tinham sido discutidos entre os membros da equipe e provinham de fontes diferentes de informações, tais como: cursos para alguns e leituras de artigos para outros. Portanto, fez-se necessário a revisão dos conceitos básicos sobre validação e qualificação com a finalidade de nivelar os conhecimentos da equipe e propiciando maior domínio sobre o tema a ser abordado. Esta revisão sobre os principais conceitos pode ser realizada através de material informativo organizado pelo gerente de projeto e troca de informações e resoluções das dúvidas entre os membros da equipe, gerente de projeto e gerente de apoio. Se um consultor fizer parte do projeto o mesmo pode auxiliar o gerente de projeto na elaboração do material informativo e participar da reunião da revisão dos conceitos, com a finalidade de auxiliar a dirimir as possíveis dúvidas.

Após a revisão dos conceitos, os membros da equipe devem redigir o objetivo (propósito) do Plano Mestre de validação que pretendem elaborar. Tal objetivo deve ser claro e conciso, de maneira que quem consultar tal documento (PMV) possa tomar ciência do que se trata. Após a aprovação do gerente de apoio, este será um dos itens que comporá o documento PMV.

4.3.2 Descrição da Seção e dos processos

O momento da descrição da Seção oportuniza aos membros da equipe a reunir, organizar e verificar a documentação e as informações sobre a Seção em estudo. Deve ficar claro no PMV, a localização da Seção na planta do Laboratório, sua dimensão, salas, equipamentos, pessoal alocado e tudo mais que for necessário para descrevê-la. Junta-se a documentação relativa à qualificação das instalações. Estas informações e documentações serão inseridas ou anexadas ao PMV. Quando não forem anexadas, devem haver referências cruzadas a outros documentos, ou seja, deve estar claro qual a documentação e onde está localizada. É interessante que neste item seja descrita a posição da Seção de produção na organização da empresa, o que pode ser feito através de um organograma. Um exemplo disso pode ser observado através da figura 16 no capítulo 3.

A empresa em estudo (capítulo 3) possui documentação de acordo com as exigências das BPF, mas não existe um sistema documentado implantado, com responsáveis designados para fornecer e organizar tal documentação. Este fato pode levar a dúvidas quanto: a duplicidades ou extravios de documentação, não garante que modificações feitas em documentos sejam anotadas e passem a ser adotadas, além de aumentar o tempo de uma possível auditoria com a procura da documentação necessária. Um sistema documentado da qualidade é fundamental para o sucesso da validação de processos farmacêuticos, mas que foge ao escopo do projeto de elaboração de um PMV de uma seção de produção de medicamentos de uma empresa farmacêutica.

Com relação à descrição dos processos de produção de uma Seção de medicamentos, pode-se utilizar, além de informações e documentos, ferramentas científicas que auxiliem nesta tarefa. Algumas destas ferramentas estão descritas brevemente, bem como suas aplicações, em Sholtes (2002) e em Aguiar (2002), entre elas pode-se citar: fluxogramas, gráficos de Pareto e outros gráficos e diagramas de causa e efeito. Também são úteis nesta descrição, ferramentas de tomadas de decisões pela equipe tal como a técnica de *Brainstorming*.

As principais etapas do processo de produção devem ser descritas pela equipe, e esta descrição pode ser acompanhada do fluxograma das etapas do processo de produção em estudo. O Fluxograma das etapas do processo de produção permite uma visão estruturada de

todo o processo e complementa a descrição. Um exemplo pode ser encontrado no capítulo 3 (figura 17), onde também se encontram as descrições das etapas. Em seguida, a equipe pode elaborar um fluxo que represente o caminho do material em processo pelos equipamentos e descrever em que etapas os mesmos são utilizados na produção do medicamento. A construção destes fluxos e de suas descrições, e a transformação destes em documentos que ajudam no trabalho de validação, permite a equipe solidificar os seus conhecimentos em relação ao processo em estudo. Além disso, contribui para a constatação de possíveis dúvidas e das suas supressões.

Com a finalidade de aperfeiçoar os conhecimentos em relação ao processo de produção, a equipe pode, também, fazer um levantamento dos possíveis problemas, de suas causas e das etapas em que podem ocorrer. Isto possibilita visualizar algumas falhas e buscar soluções antes de proceder à validação.

A Resolução 210 (BRASIL, 2003) prevê que devem ser identificados os pontos críticos do processo e pesquisadas suas causas. Neste momento, para estabelecer os pontos críticos do processo de produção, indica-se a aplicação da ferramenta QFD (Desdobramento da Função da Qualidade), que conforme Caten (1999, p. 152), "é uma ferramenta de qualidade capaz de associar as demandas de qualidade com os processos de chão de fábrica. Ele propicia um meio sistemático para estruturar a informação e com isso priorizar os processos críticos para a qualidade demandada pelo cliente".

A técnica de QFD é desenvolvida por equipes multifuncionais, onde se tem um representante de cada setor, que participa do trabalho em desenvolvimento, segundo Danilevicz; Echeveste e Ribeiro (2001). O trabalho de validação também requer o desenvolvimento por uma equipe com as mesmas características da requerida pela técnica de QFD, o que vem a facilitar a aplicação do mesmo. Além disso, a documentação das informações fica facilitada pelo uso das matrizes de dados.

Para apurar as possíveis causas, que levam aos pontos críticos, pode-se utilizar a técnica de *Brainstorming,* que é, segundo Aguiar (2002), uma ferramenta de qualidade usada para encaminhar o raciocínio das pessoas na solução de um problema utilizando o conhecimento que têm sobre ele. Um exemplo dos resultados que se obtém com esta técnica, pode ser verificado através dos diagramas de causa e efeito das figuras 26 e 27 (capítulo 3). Os diagramas de causa e efeito são utilizados, segundo Werkema (1995), nos trabalhos em grupo, como auxiliar nas sessões de Brainstorming. Este tipo de diagrama é utilizado para

apresentar, de forma estruturada, a relação existente entre um resultado de um processo e as possíveis causas que possam afetá-lo.

4.3.3 Protocolos de Validação: conteúdo, relação e elaboração

Com base na revisão bibliográfica e no capítulo 3, sugere-se que os protocolos contenham como conteúdo os seguintes tópicos:

- **Título**
- **Objetivo**: onde será descrito brevemente e de maneira clara e precisa qual o objetivo daquele protocolo de validação.
- **Responsabilidades**: onde estarão definidas as responsabilidades pelas atividades a serem desenvolvidas de acordo com o protocolo. Podem ser utilizadas matrizes de responsabilidades para este fim.
- **Descrição dos equipamentos/sistema/instalação**: onde estará descrito o equipamento/sistema/instalação a que se refere o protocolo de validação. Desenhos, plantas, manuais, fluxogramas e outras documentações podem ser úteis nesta descrição. Os documentos que não forem anexados devem ser mencionados como referência cruzada à documentação onde se encontram anexos, como solicita a RDC 210 (BRASIL, 2003).
- **Procedimentos e Métodos:** este tópico pode conter: a inspeção das instalações (salas, equipamentos), verificação dos POP envolvidos, calibração dos instrumentos de controle, materiais e testes de validação que podem ser utilizados.
- **Critérios de aceitação:** neste tópico estará definido como o estudo poderá ser considerado como desenvolvido com sucesso.
- **Anexos**
- **Referências**
- **Histórico:** este campo deve conter a data da elaboração do protocolo. Se houver mudanças, deve estar indicada qual mudança foi feita e quando o protocolo foi alterado.
- **Relatório final**
- **Aprovação:** neste campo deve constar quem preparou o documento (membros da equipe), quem aprovou o mesmo (chefe da equipe de validação), data e assinatura dos responsáveis. A RDC 210 determina que “a revisão final e

aprovação são de responsabilidade do chefe de validação" (Brasil, 2003, 19.7.1, p. 53)**.**

A relação dos protocolos de validação, que devem integrar o Plano Mestre de Validação pode variar de acordo com o processo de fabricação em estudo. Mas, pode-se sugerir com base nos capítulos 2 e 3, os seguintes tópicos: salas, utilidades (sistema de ar, água), equipamentos, processos/operações, pessoal (treinamento).

É necessário que no PMV a equipe defina quem será responsável pela elaboração dos protocolos, considerando o conhecimento técnico necessário para a elaboração de cada um dos protocolos. Nash e Wacther (1996) sugerem como responsáveis pela elaboração dos protocolos e relatórios, a equipe de validação.

4.3.4 Conteúdo dos relatórios

Os relatórios de validação são documentos que reúnem os registros, resultados e avaliações de um programa de validação concluído (BRASIL, 2001). Sugere-se como conteúdo do relatório de validação:

- **Título**
- **Objetivo**: onde será descrito brevemente e de maneira clara e precisa qual o objetivo daquele relatório de validação.
- **Materiais e métodos:** este tópico deve descrever como o estudo foi desenvolvido. Materiais, métodos, amostragem e testes utilizados devem aparecer neste tópico. Deve-se descrever como foi realizada a amostragem, apresentando a lista de pontos amostrados, freqüência e quantidade amostral.
- **Apresentação e análise dos resultados:** este tópico deve apresentar os resultados relevantes do estudo através de gráficos, tabelas e outras ferramentas da qualidade que auxiliem a demonstrar e comprovar estes resultados. Também, neste tópico, apresenta-se a análise dos resultados, comparando-os com os critérios de aceitação descritos nos protocolos.
- **Conclusão e Aprovação:** este tópico deve conter as conclusões, após as comparações com os critérios de aceitação realizadas no tópico anterior. Em relação à aprovação, deve constar quem preparou o documento (membros da equipe), quem aprovou o mesmo (chefe da equipe de validação), data e assinatura dos responsáveis. A RDC 210 determina que "a revisão final e aprovação são de responsabilidade do chefe de validação" (BRASIL, 2003, 19.7.1, p.53)**.**

4.3.5 Definir pessoal apto à aprovação da validação

A RDC 210 (BRASIL, 2003) determina que o programa de validação deve ser revisado e aprovado pelos setores envolvidos e a revisão final e aprovação são de responsabilidade do chefe de validação. Como os membros da equipe de validação podem variar de acordo com a escolha da empresa, desta escolha dependerá também a definição dos responsáveis pela aprovação. Esta responsabilidade deve ser definida quando da elaboração do PMV, para que haja comprometimento com o trabalho de validação, evitando dúvidas em relação às responsabilidades, ao final do trabalho.

4.3.6 Plano de monitoramento do processo

Segundo Cerioni e Emanuelli (2002), embora o monitoramento não faça parte da validação, ele constitui a parte seguinte, e permite verificar que os procedimentos e parâmetros continuem sendo aplicados. O controle dos resultados é efetuado em intervalos periódicos de tempo e são simplificados em relação à validação. O plano de monitoramento vem então dar suporte à validação, garantindo e documentando que os resultados alcançados durante a mesma permanecem. Ou, então, demonstrando que mudanças podem estar ocorrendo no processo. A equipe de validação deverá analisar se tem condições e conhecimento técnico de desenvolver um plano de monitoramento, ou se é necessário o auxílio de pessoal externo à empresa (assessor ou consultor) apto para este trabalho.

O monitoramento deverá ser documentado através de um relatório de monitoramento. Este documento deverá reunir registros, resultados e a avaliação do programa de Validação concluído. Como conteúdo para este relatório, sugere-se:

- Título
- Objetivo do relatório
- Apresentação e análise dos resultados obtidos
- Aprovação

4.4 Fase Final

Nessa etapa, a equipe deverá concluir o projeto, obtendo o seu produto final que é o Plano Mestre de Validação da seção de produção de medicamentos, estabelecida no início do

mesmo. Neste momento, a análise do projeto concluído se faz necessária para aprimorar o trabalho de equipe e o gerenciamento de projetos. Esse aprimoramento pode acontecer, se as informações geradas por esta análise forem utilizadas em projetos futuros, gerando uma melhoria contínua no trabalho com projetos.

Nesse sentido, sugere-se que a equipe faça considerações sobre o trabalho desenvolvido. A equipe poderá listar os quesitos que não fazem parte do projeto, mas que serão necessários à execução do Plano elaborado (PMV); por exemplo, um programa de calibração. Esses quesitos podem mudar de projeto para projeto e de empresa para empresa, já que uma das características dos projetos é produzir um produto singular, além disso, as empresas não possuem todas a mesma realidade.

Após, a equipe pode listar os pontos positivos e negativos do projeto e apontar as causas para os mesmos. A contribuição para um novo projeto se dá quando da aplicação das características positivas levantadas e da busca de soluções, para que os pontos negativos apontados não se repitam em projetos futuros.

4.5 Considerações sobre a proposta

4.5.1 Vantagens

Algumas vantagens podem ser apresentadas para a proposta elaborada:

Primeiramente, abordar a elaboração de um Plano Mestre de Validação sob a óptica de projetos, permite a utilização de uma estrutura (projetos), já conhecida e estudada por vários autores e, através de suas etapas, produzir um produto, que neste caso é o PMV para a seção escolhida. Além disso, a visão global do PMV possibilita aos participantes do projeto um melhor entendimento sobre seus papéis e responsabilidades.

Por outro lado, com a definição das atividades e responsabilidades envolvidas, o tempo para a elaboração do PMV pode ser reduzido o que é interessante diante das exigências de validação da legislação farmacêutica brasileira vigente. Também, com a definição das atividades e responsabilidades, a equipe pode desempenhar o seu trabalho com maior segurança, evitando dentro do possível, surpresas e desentendimentos durante o mesmo.

Por fim, através da esquematização da elaboração do PMV, o trabalho a ser desenvolvido é facilitado e o seu aperfeiçoamento também.

4.5.2 Desvantagens e generalidade da proposta

Esta proposta não pretende ser única, aplicável a qualquer empresa farmacêutica ou projeto de validação. É uma proposta básica que fornece uma visão esquemática sobre a questão da elaboração de um PMV, permitindo modificações e aperfeiçoamentos, de acordo com cada projeto. Portanto, aplicá-la somente, não é o bastante; é preciso adequá-la a realidade organizacional e funcional da empresa, bem como às características dos processos envolvidos.

Esta proposta não abordou as estruturas organizacionais das empresas do setor e como a mesma se insere neste contexto. Este ponto merece, então, especial atenção antes da adoção da proposta.

O "trabalho em equipe" não foi profundamente discutido na proposta (este não era o objetivo da pesquisa), contudo, atributos de liderança e trabalho em equipe são fundamentais na condução de projetos de validação. É muito importante que essas habilidades sejam desenvolvidas para a obtenção de melhores resultados.

O Plano Mestre de Validação é um documento próprio da validação prospectiva. A generalização aos outros tipos de validação não é oportuna. Além disso, a proposta foi elaborada considerando-se somente o contexto da indústria farmacêutica, não observando sua aplicação a outros setores. Serviram de suporte para as sugestões apresentadas durante o estudo: a revisão bibliográfica e o trabalho realizado em somente uma empresa farmacêutica. As considerações abordadas devem ser observadas quando da utilização da proposta apresentada neste trabalho.

5. COMENTÁRIOS FINAIS

5.1 Conclusões

O presente trabalho abordou a validação de processos na Indústria Farmacêutica. Como objetivo geral, buscou-se a construção de uma proposta para a elaboração de um Plano Mestre de Validação na produção de medicamentos em empresas farmacêuticas. Entre os objetivos específicos, primeiramente, foi realizado um levantamento do estado da arte relativo à validação apropriada aos processos das Indústrias Farmacêuticas. Baseado no aprendizado obtido junto à literatura e ao estudo aplicado foi construída a proposta.

O levantamento do referencial teórico realizado durante o desenvolvimento da pesquisa versou sobre as alternativas de validações utilizadas na indústria farmacêutica (retrospectiva, prospectiva e concorrente), revalidação, validação como um projeto, organização para validação e, ainda, documentação para validação. Durante a revisão bibliográfica pôde-se observar que a legislação farmacêutica Brasileira, através das BPF e da atual Resolução nº 210 (BRASIL, 2003), indica diretrizes para a produção de medicamentos, que implementadas, auxiliam na garantia de qualidade dos produtos.

A validação abordada na RDC 210 (BRASIL, 2003) visa garantir, através de provas objetivas (documentação), que o processo produz dentro da qualidade requerida. A elaboração e organização de documentação não devem ser encaradas somente como mais um ato burocrático, dificultando e emperrando o processo produtivo. Ao contrário, devem servir para indicar os passos a serem seguidos após a confirmação de que o processo produz um produto com a qualidade requerida, evitando que erros sejam repetidos inadvertidamente e garantindo a continuidade da produção com a mesma qualidade.

Por outro lado, o planejamento e a execução da validação, exigida pela legislação farmacêutica Brasileira, propicia às empresas farmacêuticas oportunidade para aprofundar e registrar seus conhecimentos sobre os seus processos produtivos. Além disso, oferece aos profissionais envolvidos diretamente com a validação, a oportunidade de utilização de ferramentas da qualidade e estatísticas, que darão suporte à mesma.

Na segunda etapa do trabalho, realizou-se um estudo aplicado a uma empresa farmacêutica do estado do Rio Grande do Sul, onde se acompanhou a elaboração de um Plano Mestre de Validação para uma seção de produção de medicamentos, focando o trabalho em somente um produto específico.

Durante essas fases, realizou-se o projeto de elaborar um documento chamado de Plano Mestre de Validação para uma seção de produção de medicamentos da empresa estudada. O trabalho contemplou: o planejamento do projeto, formação de equipe para o mesmo, assistência e participação em reuniões de planejamento com a equipe envolvida, definição de atividades, papéis e responsabilidades, estruturação do documento (PMV). O resultado específico deste projeto foi a estruturação de um documento chamado de Plano Mestre de Validação.

Além desse, outros resultados, mais gerais, foram alcançados com o projeto. A equipe pôde visualizar, através da estrutura do PMV, a complexidade dos trabalhos a serem realizados para a validação prospectiva de um processo de produção. Por este motivo, a equipe concluiu que o documento gerado é uma ferramenta a ser utilizada na negociação da validação de seus processos junto à direção da empresa. O projeto também propiciou à equipe, aprofundar o conhecimento sobre o processo em estudo, permitindo organizar e documentar as informações sobre o mesmo. Foram constatadas deficiências no processo produtivo anterior, que serviu como referência em informações para a validação prospectiva, tais como: falta de treinamento periódico de pessoal, falta de programas de calibração e de manutenção dos equipamentos.

A terceira etapa deste trabalho envolve a apresentação de uma proposta, que representa uma orientação para as atividades a serem desenvolvidas na elaboração de um documento chamado Plano Mestre de Validação, necessário à validação prospectiva. Tal proposta seguiu o conceito de projetos, que envolvem quatro etapas: conceitual, planejamento, execução e

conclusão. Considerou-se para a construção da proposta, a revisão bibliográfica (capítulo 2) e o estudo desenvolvido na empresa (capítulo 3).

Na fase conceitual, sugeriu-se a definição do objetivo do projeto, da abrangência, do esboço da matriz de responsabilidades, da equipe e das metas a serem alcançadas, a partir da elaboração do PMV. O planejamento é a etapa em que se organiza a equipe de trabalho, coloca-se a mesma a par do projeto e estabelecem-se as regras de trabalho, além de evidenciar a importância do comprometimento das pessoas envolvidas com o projeto. Sugeriu-se a matriz de responsabilidades como uma ferramenta útil na definição das atividades e responsabilidades no projeto, possibilitando o comprometimento da equipe e a diluição de possíveis desentendimentos sobre o assunto.

A próxima fase da proposta engloba a execução das atividades listadas na Matriz de Responsabilidades e o desmembramento de tais atividades, em tarefas. Através de reuniões, a equipe, deve debater, definir e elaborar os itens constantes da lista de atividades, a fim de produzir o Plano Mestre de Validação, através de informações fornecidas pelo Gerente do Projeto, conhecimentos técnicos da equipe e outros recursos que se façam necessários tais como documentações e ferramentas da qualidade.

Na última etapa da proposta (conclusão), a equipe deverá ter a estrutura do Plano Mestre de Validação definida, obtendo, assim, o produto final do projeto. Além disso, deverá proceder a uma análise do projeto concluído fazendo considerações sobre o trabalho desenvolvido. Esta análise pode servir de contribuição para projetos futuros se as informações geradas forem utilizadas no aprimoramento de realização de novos projetos.

Esta proposta permite, através da estrutura de projetos, a elaboração do Plano Mestre de Validação para uma seção de produção de medicamentos. Através das regras fixadas durante o projeto e da visão global do PMV, os papéis e responsabilidades dos participantes ficam claros. Também, com a definição das atividades e responsabilidades, a equipe pode desempenhar o seu trabalho com maior segurança.

Por outro lado, como a proposta é básica, necessita de adequação à realidade organizacional e funcional das empresas, bem como às características dos processos envolvidos, o que pode se apresentar como uma desvantagem da mesma. Outra limitação da proposta é não abordar com profundidade “o trabalho em equipe”, mas as habilidades que

envolvem este assunto, como “liderança”, devem ser desenvolvidas para a condução com sucesso do projeto de validação.

Como resultados deste trabalho, elaborou-se, ainda, três fluxos que versam sobre: os tipos de validação, etapas da validação prospectiva e etapas pós-validação. Tais fluxos propiciam uma visão estrutural básica sobre estes assuntos, permitindo uma melhor compreensão sobre os mesmos.

5.2 Sugestões para Trabalhos Futuros

A partir deste trabalho, pode-se propor algumas sugestões de temas para pesquisas futuras. Primeiramente, sugere-se um estudo sobre a validação da proposta apresentada neste trabalho, ou seja, elaborar um PMV para uma seção de produção de medicamentos em uma empresa farmacêutica, seguindo os passos apresentados na proposta.

Outra sugestão é o estudo do desenvolvimento dos protocolos de validação citados neste trabalho, o que envolve planejamento de amostras e testes de validação necessários.

Por fim, propõe-se um trabalho em relação a estudos de capacidades de processos produtivos farmacêuticos, os quais poderiam ser relacionados às tarefas de validação através de um modelo conveniente (a ser desenvolvido).

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Silvio. **Integração das Ferramentas da Qualidade ao PDCA e ao Programa Seis Sigma.** Rio de Janeiro: Editora de Desenvolvimento Gerencial, 2002.

AKAO, Y. Quality Function Deployment: integrating customer requirements into product design. **Productivity Press**. Cambridge, 1990.

AMER, Gamal. An Overview of Process Validation (PV). **Pharmaceutical Engineering**: s.l., p. 62-76, september/october, 2000.

AZAMBUJA, Telmo Travassos de. **Documentação de Sistemas de Qualidade: um guia prático para as gestões das organizações.** Rio de Janeiro: Campus, 1996.

BERRY, Ira R. Process Validation of Raw Materials. In: _____; NASH, R. A. **Pharmaceutical Process Validation.** Marcel Dekker, New York , p.369-410, 1993.

BLANK, Gregory S.; FEUERHELM, Dian. Documentation: It's Not Just Paper Work**.** How to Plan, Organize, and Assemble your Process Validation Documentation. **Biopharm.** s.l., august, 2001.

BLECHER, L. *et. al*. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients. **Pharmaceutical Technology**. Cleveland, 2001.

BORDIN, L. **Caracterização do processo e modelagem de rede de precedência das atividades geradoras de informações no desenvolvimento de projetos de edifícios residenciais multifamiliares.** Porto Alegre: UFRGS, 2003. Dissertação (Mestrado em Engenharia Civil), Escola de Engenharia Civil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – **RDC n.134**, de 13 de Julho de 2001. Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, de 16 de julho de 2001. In: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 16 de julho de 2001.

BRASIL. Resolução – RDC n. 210, de 04 de agosto de 2003, In: D.O.U de 14 de agosto de 2003. Disponível em: < **http://www.anvisa.gov.br/legisl/resol** >

BROWN, P. G. QFD: echoing the voice of the customer**. AT&T Technical Journal**. New York, mar./apr., 1991.

CAMPOS, Vicente Falconi. **Qualidade Total. Padronização de Empresas**. Belo Horizonte: Desenvolvimento Gerencial, 1999.

CATEN, C.S.1999. **Controle Integrado da Qualidade de processos de Manufatura de revestimentos Cerâmicos.** Porto Alegre: UFRGS, 1999. Tese (Doutorado em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais), Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1999.

CATEN, C.S.; RIBEIRO, J. L. **Controle Estatístico do Processo**. Série Monográfica Qualidade. Programa de Pós-Graduação em Engenharia da Produção. FEENG/UFRGS: Porto Alegre, 2001.

CERIONI, Flávia; EMANUELLI, Tâmara. **A Validação de Processos na Indústria Farmacêutica (Curso).** Congresso de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos do Rio Grande do Sul, 6**.** Centro de Eventos da PUCRS. Porto Alegre – RS, 09-11/Maio/2002.

CHAO, Allen Y.; FORBES, F. St. John; JOHNSON, Reginald F.; DOEHREN, Paul von. Prospective Process Validation. In: BERRY, I. R.; NASH, R. A. **Pharmaceutical Process Validation.**. Marcel Dekker, New York, p. 227-248, 1993.

CHOW, S.C.; LIU, J.P., **Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science: validation, process controls, and stability**. Marcel Decker, v.143, 1995.

COMPÊNDIO MÉDICO. **Dicionário Brasileiro de Medicamentos.** 34. ed., p. 251. . São Paulo: Organização Andrei Editora Ltda, 1999.

CULLEN, Leo F.; JEATER, J. Patrick; PAPARIELLO, G.J. Organizing for Validation. In: BERRY, I. R.; NASH, R. A. **Pharmaceutical Process Validation**. Marcel Dekker, New York, p. 9-24., 1993.

DANILEVICZ, Ângela de M.F, ECHEVESTE, Márcia E.; RIBEIRO, J.L.D. **A Utilização do QFD na otimização de produtos, processos e serviços.** Série Monográfica: Qualidade. Porto Alegre: FEENG/UFRGS, 2001.

DINSMORE, Paul Campbell. **Gerência de Programas e Projetos.** São Paulo: Editora Pini, 1998.

DONNA, M. **Validating the process.** Chemical Markert Report, New York, v.251, p. SR16-SR17, 1997. Disponível em: < **http://www.umi.com/pqdweb** > . Acesso em: 31/07/01.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Parte I. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidelines on General Principles of Process Validation**, 1987. Disponível em: < **http://www.fda.gov/cder/guindance/pv.htm**> Acesso em: 18/03/02.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Process Validation.** 1987. Disponível em: <http://www.fda.gov/cdrh/qsr/04valid.html > Acesso em: 27.11.99.

JURAN, J.M. **Controle de Qualidade**. Qualidade em Diferentes Sistemas de Produção. v.VIII. Makron Brooks. São Paulo: McGraw-Hill, 1993.

KANCKO, N. **QFD Implementation in the Service Industry**. ASQC Quality Congress Transactions. Milwaukee, 1991.

KEELLING, Ralph. **Gestão de Projetos uma Abordagem Global.** São Paulo: Editora Saraiva, 2002.

KING, R. **Better designs in half the time: implementing QFD in América.** Methuen: Goal/QPC, 1987.

LARA, Vanessa C. D.; MOREIRA, Raquel A. Boas Práticas de Fabricação com Foco no Gerenciamento pela Qualidade Total**. Revista Fármacos & Medicamentos.** RCN Comercial e Editora Ltda. São Paulo, S.P, p. 35-44. N.20 – Ano IV, janeiro/fevereiro, 2003.

LEE, John Y. Recent Trends in Process Validation**.** In: BERRY, I. R.; NASH, R. A. **Pharmaceutical Process Validation.** Marcel Dekker. New York, p. 573-585, 1993.

MARTINS, Ana Guedes. Validação – Parte II. **Revista AFARGS**. Associação dos Farmacêuticos do RS. Porto Alegre, n.10, p. 7-8., 2001.

MAXIMIANO, Antônio C. A. **Administração de Projetos:** como transformar idéias em resultados. São Paulo: Atlas, 2002.

NASH, Robert A.; WACHTER, Alfred H. **Process Validation from A to Z**. In: An International Perspective. (Course). Technomic Publishing Company AG. Basel, Switzerland, p. 28-29. November, 1996.

PRADO NETO, J.A. Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos. **Revista Fármacos & Medicamentos.** RCN Comercial e Editora Ltda, São Paulo - S.P., n.3., ano I., março/abril, 2000.

PRISTA, L. Nogueira; ALVES, A. Correia; MORGADO, Rui. **Tecnologia Farmacêutica**. Serviço de Educação. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, vol. I, 5.ed., 1995.

PROSSER, A. **Practical Applications of Quality Tools Perspectives in Pharmaceutical Validations**. Disponível em: ASQ, p.372-374, 1999.

REHDER, B. Gisela. **Validação e Monitoramento**. Curso. Reunião da ALFOB – Validação. Recife-PE, 15.12.2000.

ROZENFELD, Suely. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde pública**. Rio de Janeiro, v.14, n.2, 1998. Disponível em: <**http://www.../scielo**. > . Acesso em: 18/01/02.

SCHOLTES, Peter R. **Times da Qualidade.** Como usar equipes para melhorar a qualidade. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2002.

SOFER, G.; ZABRISKIE, D.W. **Biopharmaceutical process validation**. Marcel Dekker. New York, 2000.

THIOLLENT, Michel Jean-Marie. **Pesquisa-Ação nas Organizações**. São Paulo: Atlas, 1997.

THIOLLENT, Michel Jean-Marie. **Metodologia da Pesquisa-Ação**. São Paulo: Atlas, 1998.

TRUBINSKI, Chester J. Retrospective Process Validation. In: BERRY, I. R. & NASH, R. A. **Pharmaceutical Process Validation.** Marcel Dekker, New York, p. 249-297., 1993.

TZORTZOPOLOUS, P. **Contribuições para o desenvolvimento de um modelo do processo de projeto de edificações em empresas construtoras incorporadoras de pequeno porte.** Porto Alegre: UFRGS, 1999. Dissertação (Mestrado em Engenharia). Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1999.

VITERBO JUNIOR, Enio. **ISO 9000 na Indústria Química e de Processos**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1996.

VERZUH, Eric. **MBA compacto. Gestão de Projetos.** Rio de Janeiro: Campus, 2000.

WEBER, Ron. **Process Validation.** SUDs Workshop. Device Specialist. Florida District Office, 05/11/2001. Disponível em: <http://www.fda.gov/cdrh/present/05001-weber.ppt > Acesso em: 14/03/2002.

WERKEMA, Maria Cristina Catarino. **As ferramentas da qualidade no gerenciamento de processos.** Fundação Cristiano Ottoni. Escola de Engenharia da UFMG. Minas Gerais: Líttera Maciel, 1995.

WHITBY, Paul R. The Quality System Regulation and Process Validation. In: **Consumer Safety Officer**. 05/10/2001. Disponível em: < http://www.fda.gov/cdrh/present/051001-whitby.ppt > Acesso em: 14/03/02.

APÊNDICE A – Cronograma Inicial de Atividades

CRONOGRAMA INICIAL DE ATIVIDADES

Atividades	Agosto				Setembro				Outubro				Novembro			
			26	29	05	12	19	26	03	10	17	24/31	07	14	21	28
1.Definir equipe																
2.Definição da DT e MR																
3. Rever conceitos validação e qualificação																
4.Definir objetivo do Plano Master																
5.Descrição da Seção																
6.Descrição do processo																
7.Elaborar relação dos Protocolos																
8.Definir Plano de Monitoramento																
9.Programas de Suporte																
10. Estabelecer o conteúdo do relatório de validação																
11.Estabelecer conteúdo do relatório de monitoramento																
12. Critérios de identificação de situação																
13. Definir pessoal apto à aprovação da validação																

APÊNDICE B – Ficha de registros de reunião

Número da Reunião: __Reunião Data:__/__/__ Local: _____
Próxima Reunião: Data:__/__/__

Nome do Projeto: _____

Propósito:_____
_____

1.Membros da Equipe:

Gerente de Projeto:_____ **e-mail:**_____
Apoiador: _____ **e-mail:**_____
Gerente do C.qualidade: _____**e-mail:**_____
Gerente de Produção: _____**e-mail:**_____
Eng. Manutenção: _____**e-mail:**_____
Eng.Químico: _____**e-mail:**_____
Desenv.Farmacêutico: _____**e-mail:**_____
Gerente da Garantia da Qualidade:_____**e-mail:**_____

2.Pauta:

( )1. _____
( )2. _____
( )3. _____
( )4. _____
( )5. _____

3. **Análise da reunião**: _____
_____
_____
_____

4. Ações Futuras:_____
_____
_____
_____
_____

APÊNDICE C – Plano Mestre de Validação (PMV)

EMPRESA	PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO SEÇÃO DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS SEMI-SÓLIDOS	P.M.V.:01 REVISÃO:0 PÁG: 1/6

1.OBJETIVO

Estabelecer as diretrizes para comprovar que todos os recursos operacionais envolvidos no processo de fabricação da seção de produção de medicamentos semi-sólidos tenham sido projetados e/ou selecionados adequadamente para o fim proposto. Objetivando que o produto resultante possua os atributos e as características com as quais foi especificado e que estas são mantidas de lote a lote.

2.CONCEITO

2.1. Validação

Validação de processo é o estabelecimento de evidências documentadas, as quais fornecem um alto grau de segurança de que um processo específico (tal como a fabricação de uma forma farmacêutica) produzirá consistentemente um produto que atinge as suas especificações pré-determinadas e asseguram a sua qualidade (FDA, *apud* Cerioni & Emanuelli, 2002).

2.2. Tipos de qualificação

2.2.1. Qualificação de instalação

É a prova que a instalação dos sistemas/equipamentos/construção foi executada em conformidade com as especificações de projeto e com as normas de segurança relevantes.

A qualificação de instalação inclui:

- Verificação da instalação quanto à conformidade com as especificações;
- A calibração dos sensores e instrumentos relevantes.
- A verificação das utilidades (eletricidade, ar comprimido).
- A determinação de POP's para Manutenção preventiva, corretiva.

2.2.2. Qualificação Operacional

É a prova mediante testes que a instalação está funcionando como previsto, e atende as necessidades do processo ao qual está servindo.

A Qualificação Operacional inclui:

- Verificações funcionais sem produto.
- A calibração dos sensores e instrumentos relevantes.
- A avaliação dos parâmetros críticos.
- A apreciação dos aspectos de segurança.
- A elaboração de POP's para o pessoal de operação e manutenção de controle de contaminação.
- O treinamento do pessoal.

2.2.3. Qualificação de Desempenho

É a verificação sistemática do processo inteiro com a finalidade de garantir que os produtos a serem fabricados podem ser produzidos reproduzível e confiavelmente na qualidade exigida.

(CERIONI & EMANUELLI, 2002).

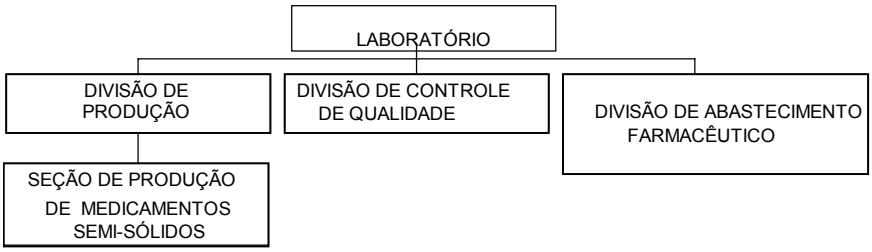
2.3 Revalidação

Repetição do processo de validação aprovado, que fornece a garantia de que as mudanças introduzidas no processo/equipamento, de acordo com as mudanças dos procedimentos, ou repetição periódica realizada a intervalos programados, não afetam adversamente as características do processo nem a qualidade do processo.

3. DESCRIÇÃO DA SEÇÃO DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS SEMI-SÓLIDOS

3.1. Descrição Geral

A seção de produção de medicamentos semi-sólidos está inserida dentro da divisão de produção do Laboratório, conforme o organograma.



A seção compreende uma área de 32,35 m² dividida em sala de preparo com uma área de 10,90 m², sala de enchimento de cremes e pomadas com uma área de 9,20 m² e sala de embalagem com área de 12,25 m².
A seção conta com 5 funcionárias/colaboradores, que se dividem entre a produção, envase e embalagem do produto.
A seção de produção de medicamentos semi-sólidos está delimitada na cor verde no anexo I.
As áreas envolvidas no processo de produção/envase/embalagem estão delimitadas nas cores vermelho, azul e amarelo no anexo II.
Na seção de produção de medicamentos semi-sólidos são produzidas duas formas farmacêuticas: cremes e pomadas.

4. DESCRIÇÃO DO PROCESSO

4.1. Relação e Localização dos equipamentos

Os equipamentos envolvidos na validação do processo de produção de medicamentos semi-sólidos estão localizados conforme anexo II e relacionados conforme anexo III.

4.2. Fluxograma de atividades

O fluxograma de atividades apresentado no anexo IV foi útil na descrição do processo e na determinação da relação de protocolos para validação (item 5).

4.3. Pontos críticos

Através de matrizes baseadas no Desdobramento da função da Qualidade (QFD), foram definidas as etapas críticas do processo e os parâmetros críticos a serem validados.
As causas que levam a estes pontos críticos foram pesquisadas e determinadas conforme anexo V, através das ferramentas "Brainstorming" e diagrama de causa e efeito.

5.RELAÇÃO DE PROTOCOLOS PARA VALIDAÇÃO

5.1 Sala Anexo VI

5.2 Utilidades – Anexo VII
5.2.1 Água Purificada
5.2.2 Ar

5.3 Equipamentos – Anexo VIII
5.3.1 Batedeira Industrial
5.3.2 Máquina Envasadora
5.3.3 Bomba de Transporte
5.3.4 Ink-Jet

5.4 Processos/Operações
5.4.1 Emulsificação
5.4.2 Envase
5.4.3 Embalagem

5.5 Pessoal
5.5.1 Treinamento

6.PLANO DE MONITORAMENTO

6.1 Objetivo

Deve garantir que os processos validados mantêm os seus parâmetros conforme definidos na validação (Rehder, 2000).

7.PROGRAMAS DE SUPORTE

7.1 Programa Manutenção Preventiva de equipamentos
7.2 Programa de Calibração dos Instrumentos de Medição, Inspeção e Ensaios

8.PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO

8.1 Conceito

É um documento escrito que define e detalha as partes críticas do processo de produção, estabelece a maneira como o programa de validação deverá ser conduzido e, lista critérios para uma validação bem sucedida (CHOW & LIU, 1995).

8.2 Conteúdo

1.Objetivos
2.Responsabilidades
3.Descrição dos equipamentos/sistema/construção
4.Procedimentos e Métodos
- Inspeção da instalação
- Verificação dos POP's envolvidos
- Calibração dos instrumentos de controle
- Testes de validação

5.Critérios de aceitação
6.Anexos
7.Referências
8.Histórico
9.Relatório Final
10.Aprovação

9. RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO

9.1 Conceito

Documento no qual se encontram reunidos os registros, resultados e avaliação de um programa de validação concluído (BRASIL, 2001).

9.2 Conteúdo

1. Título
2. Objetivo
3. Apresentação e análise dos resultados obtidos
4. Avaliação, incluindo comparação com critérios de aceitação
5. Requalificação e revalidação
6. Aprovação

10.RELATÓRIO DE MONITORAMENTO

10.1 Conceito

Documento no qual se encontram reunidos os registros, resultados e avaliação de um programa de monitoramento concluído.

10.2 Conteúdo

1. Título
2. Objetivo
3. Apresentação e análise dos resultados obtidos
4. Aprovação

11. IDENTIFICAÇÃO DA SITUAÇÃO

Estabelecer o critério que identificará a situação em que se encontra o sistema ou processo a ser validado ou já validado.

12. APROVAÇÃO

Preparado por **data -------/-------/---------**
Aprovado por **data ------/-------/----------**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Resolução – RDC n.º134,de 13 de Julho de 2001, D.O.U. de 16 de julho de 2001. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/legisl/resol/134_01rdc.htm >.

CERIONI, Flávia & Emanuelli, Tanara. A validação de Processos na Indústria Farmacêutica. 6º Congresso de Produtos Farmacêuticos do Rio Grande do Sul. Centro de Eventos da PUCRS. Porto Alegre. R.S.

CHOW, S.C. & LIU, J.P., Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science: validation, process controls, and estability. Marcel Decker, v.143, 1995.

REHDER, B. Gisela. Validação e Monitoramento. Curso. Reunião da ALFOB – Validação. Recife-PE, 15.12.2000.

GLOSSÁRIO

ADJUVANTE - Substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento. >> Resolução - RDC n.º 17/00

AMOSTRA REPRESENTATIVA - Quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado. >> Resolução - RDC n.º 134/01

ÁREA LIMPA - Área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas e contaminação microbiana. A área é projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, a geração e a retenção de contaminantes em seu interior. >> Resolução - RDC n.º 134/01

ARMAZENAMENTO / ESTOCAGEM - procedimento que possibilita o estoque ordenado e racional de várias categorias de materiais e produtos, garantindo a sua adequada conservação. >> Conselho Federal de Farmácia

CALIBRAÇÃO - Conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medida, sistema, ou valores apresentados por um material de medida, comparados àqueles obtidos com um padrão de referência correspondente. >> Resolução - RDC n.º 134/01

CERTIFICADO DE CUMPRIMENTO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO E CONTROLE - Documento emitido pela autoridade sanitária federal declarando que o estabelecimento licenciado cumpre com os requisitos de boas práticas de fabricação e controle. >> Decreto n.º 3.961/01

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO - Documento legal emitido pela Autoridade Sanitária competente, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Praticas de Fabricação. >> Resolução - RDC n.º 134/01

COMPONENTE - Qualquer substância ou material a ser utilizado na fabricação de um produto farmacêutico. >> Resolução - RDC n.º 134/01

CONCENTRAÇÃO - Quantidade de substância (s) ativa(s) ou inativa (s) em determinada unidade de massa ou volume do produto. >> Resolução - RDC n.º 134/01

CONTAMINAÇÃO-CRUZADA - Contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado com outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção. >> Resolução - RDC n.º 134/01

CONTROLE DE QUALIDADE - Conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos abrangidos por esta Lei, que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade. >> Lei n.º 6.360/76 >> Decreto n.º 79.094/77

CONTROLE DE QUALIDADE - Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos abrangidos por este Regulamento, objetivando verificar se satisfazem as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança. >> Decreto n.º 3.961/01

CONTROLE EM PROCESSO - Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo. >> Resolução - RDC n.º 134/01

CROMATOGRAFAIA - Métodos cromatográficos compreendem a distribuição de um soluto entre duas fases – móvel e fixa – atuando a fase fixa por adsorção, partição, filtração em gel ou troca iônica. A cromatografia constitui processo de separação. Identificação ou determinação quantitativa dos componentes de uma amostra só é possível quando os métodos cromatográficos são combinados com técnicas apropriadas de detecção e medida. Os principais tipos de cromatografia são: em camada delgada, em papel, em coluna, líquida de alta pressão e gás. >> Farmacopéia Brasileira, 1988.

DROGA - substância ou matéria-prima que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária. >> Lei n.º 5.991/73 >> Decreto n.º 79.094/77 >> Lei n.º 5.991/73 >> Portaria n.º 344/98

EFICÁCIA – Capacidade da droga em executar determinada ação terapêutica. >> Manual de Farmacologia, 2ª ed. F. Bochner, G. Carruthers, J. Kampmann & J. Steiner. Editora Médica e Científica Ltda. Rio de Janeiro, 1985.

EMPRESA - Pessoa jurídica que, segundo as leis vigentes de comércio, explore atividade econômica ou industrialize produto abrangido por este Regulamento. >> Decreto n.º 3.961/01

EMPRESA PRODUTORA - Empresa que possui pessoal capacitado, instalações e equipamentos necessários para realizar todas as operações que conduzem à obtenção de produtos farmacêuticos em suas distintas formas farmacêuticas. >> Decreto n.º 3.961/01

FABRICAÇÃO - Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, Controle da Qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos acabados e os controles relacionados. >> Resolução - RDC n.º 134/01 >> Resolução - RDC n.º 80/02

FARMACOPÉIA – Livro que ensina a compor e a preparar medicamentos. Tratado sobre medicamentos. Ferreira, Aurélio Buarque de Holanda. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. 1ª ed. Editora Nova Fronteira. Rio de Janeiro.

FÓRMULA-MESTRA/FÓRMULA-PADRÃO - Documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo. >> Resolução - RDC n.º 134/01

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA - Relação quantitativa dos farmoquímicos que compõem um medicamento. >> Portaria n.º 3.916/98

INSPEÇÃO DE QUALIDADE - Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualquer momento, em qualquer etapa da cadeia de produção, desde a fabricação até o cumprimento das boas práticas específicas, incluindo a comprovação da qualidade, eficácia e segurança dos produtos. >> Decreto n.º 3.961/01

INSUMOS FARMACÊUTICOS - Qualquer produto químico, ou material (por exemplo: embalagem) utilizado no processo de fabricação de um medicamento, seja na sua forrmulação, envase ou acondicionamento. >> Portaria n.º 3.916/98

LABORATÓRIO OFICIAL - Laboratório do Ministério da Saúde ou congênere da União, dos Estados, do Distrito Federal ou dos Municípios, com competência delegada por convênio, destinado à análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. >> Decreto n.º 3.961/01

LOTE - Quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto terminado fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção. >> Resolução - RDC n.º 134/01

LOTE OU PARTIDA - Quantidade de um medicamento ou produto abrangido por este Lei, que se produz em um ciclo de fabricação, cuja característica essencial é a homogeneidade. >> Lei n.º 6.360/76 >> Decreto n.º 79.094/77

MANIPULAÇÃO - Conjunto de operações farmacotécnicas, realizadas na farmácia, com a finalidade de elaborar produtos e fracionar especialidades farmacêuticas. >> Conselho Federal de Farmácia

MATERIAL DE ACONDICIONAMENTO E EMBALAGEM – Compreende-se por material de acondicionamento e embalagem o recipiente, envoltório, invólucro ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinada a envasar, proteger, manter, cobrir ou empacotar, especificamente ou não, matérias-primas, reagentes e medicamentos. >> Farmacopéia Brasileira, 1988.

MATÉRIAS-PRIMAS - Substâncias ativas ou inativas que se empregam para a fabricação de medicamentos e demais produtos abrangidos por este Regulamento, mesmo que permaneçam inalteradas, experimentem modificações ou sejam eliminadas durante o processo de fabricação. >> Decreto n.º 3.961/01

MATÉRIA-PRIMA - Qualquer substância ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. >> Resolução - RDC n.º 134/01

MATERIAL DE EMBALAGEM - Qualquer material, empregado no processo de embalagem de determinado produto farmacêutico. >> Resolução - RDC n.º 134/01

MEDICAMENTO - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos. >> Resolucão - RDC n.º 84/02

MEDICAMENTO GENÉRICO - Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI. >> Lei n.º 9.787/99 >> Portaria n.º 3.916/98 >> Resolucão - RDC n.º 84/02

ODOR - As expressões inodora, praticamente inodora, leve odor característico, ou variação das mesmas, são usadas examinando-se a amostra após exposição ao ar por 15 minutos, quando se trata de embalagens de até 25g recém-abertas. A caracterização do odor é apenas descritiva e não pode ser considerada como padrão de pureza, exceto em casos em que um odor particular não seja permitido pela monografia.

>> Farmacopéia Brasileira, 1988.

ÓRGÃO OU ENTIDADE DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE - Órgão ou entidade do Ministério da Saúde, dos Estados, do Distrito Federal ou dos Municípios, incumbido da vigilância sanitária dos produtos abrangidos por este Regulamento. >> Decreto n.º 3.961/01

POTÊNCIA - Atividade terapêutica do produto farmacêutico conforme indicado por ensaios de laboratório, ou por dados clínicos desenvolvidos e controlados adequadamente. >> Resolução - RDC n.º 134/01

PRINCÍPIO ATIVO - Substância ou grupo delas, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico. >> Resolução - RDC n.º 17/00

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP) - Procedimentos escritos e autorizados que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de produto farmacêutico e outras atividades de natureza geral. >> Resolução - RDC n.º 134/01

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP) - descrição escrita pormenorizada de técnicas e operações a serem utilizadas na farmácia e drogaria, visando proteger, garantir a preservação da qualidade dos produtos, a uniformidade dos serviços e a segurança dos profissionais. >> Conselho Federal de Farmácia

PRODUÇÃO - Todas as operações envolvidas no preparo de determinado produto farmacêutico, desde o recebimento dos materiais, passando pelo processamento e embalagem. >> Resolução - RDC n.º 134/01

PRODUTO - Substância ou mistura de substâncias minerais, animais, vegetais ou química, com finalidade terapêutica, profilática, estética ou de diagnóstico. >> Conselho Federal de Farmácia

PRODUTO ACABADO - Produto que tenha passado por todas as fases de produção e acondicionamento, pronto para a venda. >> Decreto n.º 3.961/01

REAÇÃO ADVERSA – É qualquer efeito indesejado de uma droga ou de seus metabólicos. A maioria das reações adversas são exacerbações do principal efeito farmacológico da droga ou são efeitos secundários da droga. >> Manual de Farmacologia, 2ª ed. F. Bochner, G. Carruthers, J. Kampmann & J. Steiner. Editora Médica e Científica Ltda. Rio de Janeiro, 1985.

REPROCESSAMENTO - A manipulação de todo ou de parte de um lote produzido com desvio de qualidade, a partir de uma etapa definida de produção por uma ou mais operações adicionais, para que sua qualidade possa ser aceita. >> Resolução - RDC n.º 134/01

RESPONSABILIDADE TÉCNICA - É o ato de aplicação dos conhecimentos técnicos e profissionais, cuja responsabilidade objetiva, está sujeita à sanções de natureza cível, penal e administrativa. >> Conselho Federal de Farmácia

ROTULAGEM – Rótulo é a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalque aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro material de acondicionamento. >> Farmacopéia Brasileira, 1988.

VALIDAÇÃO - Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados. >> Resolução - RDC n.º 134/01

VALIDAÇÃO CONCORRENTE OU SIMULTÂNEA - Ato documentado, realizado durante a produção rotineira. >> Resolução - RDC n.º 134/01

VALIDAÇÃO PROSPECTIVA - Ato documentado, baseado na execução de um plano de testes, que ateste que um novo sistema, processo, equipamento ou instrumento, ainda não operacionalizado, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho. >> Resolução - RDC n.º 134/01

VALIDAÇÃO RETROSPECTIVA - Ato documentado, baseado na revisão e análise de registros históricos, atestando que um sistema, processo, equipamento ou instrumento, já em uso, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho. >> Resolução - RDC n.º 134/01

VIGILÂNCIA SANITÁRIA - Conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da

produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo: I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde. >> Lei n.º 8.080/90