

# DESVIOS ANALÍTICOS NOS MÉTODOS, QUANDO OS TESTES ANALÍTICOS SÃO DISPENSÁVEIS DE QUAISQUER EXIGÊNCIAS PELA RDC 166/2017 – ESTUDOS DE CASOS PRÁTICOS.

PARISOTTO, Bruno; LOGLI, Marco Antônio  
[parizotoararaquara@yahoo.com.br](mailto:parizotoararaquara@yahoo.com.br)

Centro de Pós-Graduação e Pesquisa Oswaldo Cruz.

**RESUMO:** *Nas indústrias farmacêuticas, o desenvolvimento dos métodos analíticos e a validação do mesmos, levam em consideração a resoluções da ANVISA (RDC 166/2017), sendo a mesma essencial para se garantir que tanto as análises microbiológicas, químicas e físico-químicas sejam executadas em todos os insumos e produtos acabados, como também possam garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos acabados. Qualquer desvio analítico, ou falha na execução das análises de rotina de controle de qualidade, conforme as diretrizes da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 166/2017 ou o atendimento às boas práticas de fabricação (RDC 301/2019 – ANVISA), pode ocasionar sérios riscos à obtenção de resultados confiáveis que assegurem a qualidade dos resultados analíticos.*

*Os casos práticos apresentados neste artigo visam elucidar a importância da devida adequabilidade dos testes farmacopeicos no laboratório de controle de qualidade, e a adequada revisão e implementação da validação dos métodos utilizados, com o objetivo da segurança dos resultados obtidos. A constatação de um desvio de qualidade desencadeia uma investigação no Sistemas da Qualidade para a avaliação do impacto da liberação para uso das matérias-primas utilizadas na fabricação do produto.*

**PALAVRAS – CHAVE:** *Desvio analítico. Validação. Método analítico. Resultados.*

**ABSTRACT:** *In the pharmaceutical industries, the development of analytical methods and their validation take into account the resolutions of ANVISA (RDC 166/2017), which are essential to ensure that both microbiological, chemical and physicochemical analyzes are performed in all inputs and finished products, as well as ensuring the safety, efficacy and quality of the finished products. Any analytical deviation, or failure to perform routine quality control analysis, according to the guidelines of the Collegiate Board Resolution - RDC 166/2017 or compliance with good manufacturing practices (RDC 301/2019 - ANVISA), can cause serious damage. risks to obtaining reliable results that ensure the quality of the analytical results.*

*The practical cases presented in this article aim to elucidate the importance of the proper adequacy of pharmacopeial tests in the quality control laboratory, and the adequate review and implementation of the validation of the methods used, with the objective of ensuring the safety of the results obtained. The finding of a quality deviation*

*triggers an investigation in the Quality Systems to assess the impact of the release for the use of raw materials used in the manufacture of the product.*

**KEYWORDS:** *Analytical deviation. Validation. Analytical method. Results.*

## **1. INTRODUÇÃO**

De acordo com a RDC 166/2017 - ANVISA, a validação analítica é definida como “Avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos”; e conforme artigo 4º, “A validação deve demonstrar que o método analítico produz resultados confiáveis e é adequado à finalidade a que se destina, de forma documentada e mediante critérios objetivos”. Conforme disposto no artigo 7 da RDC 166/2017 o caput deste artigo exclui métodos gerais compendiais básicos, como medida de pH, perda por secagem, cinzas sulfatadas, umidade, desintegração, entre outros, e os métodos analíticos descritos em monografias individuais compendiais de insumos farmacêuticos não ativos. Em função disso, a indústria farmacêutica não é obrigada a cumprir estas exigências obrigatórias em relação a esta RDC para dióxido de silício e metassilicato de alumínio e magnésio, que são os estudos de caso deste artigo, já que as mesmas são excipientes, e não IFAs.

Para garantir a qualidade do produto farmacêutico, não devem ser considerados somente os resultados analíticos em conformidade com as monografias farmacopeicas. É preciso garantir que os excipientes utilizados nas formulações tenham a qualidade constante desde o desenvolvimento do produto, e atendam as especificações definidas pelo cliente, visto que, conforme será exposto neste trabalho, as modificações nas características físicas dos excipientes, tais como, forma cristalina e tamanho de partícula podem impactar diretamente na qualidade do produto final.

## **2. OBJETIVO**

Este artigo será realizado de forma a orientar uma melhor performance analítica nos laboratórios de validação e controle de qualidade, visando, além do cumprimento técnico frente a RDC 166/2017 e legislações da ANVISA que abrangem todas as áreas da fabricação. Torna-se deste modo essencial uma melhor revisão bibliográfica sobre o Desenvolvimento e Validação dos Métodos Analíticos, inclusive abrangendo testes físico-químicos que não são obrigatórios para um estudo de validação, e ao mesmo tempo um apoio técnico de todos os agentes envolvidos para resolução de eventuais desvios analíticos e investigações pertinentes. Será discutida a falha na implementação de um método analítico, especificamente referente aos testes de dosagem de dióxido de silício e silicato de alumínio e magnésio, considerando-se: i) O fluxo de investigação por parte das áreas envolvidas, após detecção do desvio, respeitando-se a RDC 301/2019 e demais legislações pertinentes; ii) As diretrizes e normas da empresa fabricante, e iii) As consequências do impacto deste desvio de qualidade nos resultados analíticos e nos processos produtivos.

A pesquisa bibliográfica será realizada em livros técnicos e acadêmicos, revistas científicas e em sites de pesquisas na internet, considerando artigos (nacionais e internacionais), dissertações, teses e legislações federais e/ou estaduais, publicados nos últimos 20 anos.

### **3. DEFINIÇÕES**

Dentre os ensaios sugeridos dos produtos farmacêuticos estão os ensaios físicos, químicos e biológicos. Os ensaios físicos, químicos e biológicos fornecem subsídios para a combinação do fármaco e de excipientes farmacêuticos na fabricação da formulação farmacêutica.

Excipientes são agentes podem atuar como diluentes, agentes deslizantes, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes entre outros, na formulação farmacêutica. Devido a sua importância, devem ser submetidos a ensaios de controle de qualidade, como recomendado em compêndios oficiais, e devem atender as especificações específicas. A funcionalidade dos excipientes e dos insumos ativos pode interferir em diversos parâmetros, tais como: compressibilidade, fluidez, uniformidade de conteúdo (UC), lubrificação (escoamento e enchimento da matriz, ejeção dos comprimidos, preparação de cápsulas), mistura, dureza, friabilidade, velocidade de desagregação, estabilidade do ativo, revestimento, dissolução e biodisponibilidade. A liberação do fármaco, a partir de formulações sólidas, envolve três principais etapas: i) Desintegração; ii) Desagregação e; iii) Dissolução. A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual o fármaco é liberado da sua forma farmacêutica e torna-se disponível para ser absorvido pelo organismo. É o teste *in vitro* utilizado para avaliar as etapas citadas anteriormente e é considerado uma das ferramentas mais importantes no desenvolvimento de formulações. (SILVA, C. D., 2013). Com relação aos sistemas líquidos, a tecnologia de formação consiste na mistura de uma solução ou dispersão do fármaco em um solvente não volátil, miscível em água que denominamos de medicação líquida. Nesta etapa, o fármaco deverá estar solubilizado ou disperso em um solvente orgânico inerte e preferencialmente miscível em água, como por exemplo, polietilenoglicol, polissorbato e tipos de óleos como de rícino. (ANZILAGO, D, 2017). Quanto maior for a solubilidade do fármaco no solvente, maior a fração de partículas molecularmente solúveis conferindo assim, o aumento na taxa de dissolução.

A medicação líquida é convertida em pó através da adição de excipientes sólidos adequados, denominados de material carreador e de revestimento. A medicação líquida é absorvida para o interior dos poros das partículas do carreador que, quando saturado, formam uma camada na superfície do carreador que é instantaneamente absorvida pelas partículas do material de revestimento, obtendo-se um pó seco de fluxo livre, boa compressibilidade, que pode ser encapsulado ou comprimido. Os materiais carreadores são partículas relativamente grandes e porosas que permitem a incorporação de líquidos (ex. Metassilicato de alumínio e magnésio, CMC sódica, sílica).

Os materiais de revestimento são partículas finas e altamente adsorventes que juntamente ao carreador contribuem para a secagem da formulação. Os materiais normalmente utilizados são dióxido de silício coloidal, silicato de cálcio e sílica. Pode-se colocar como funções do dióxido de silício as seguintes: Antiaglomerante; Absorvente da emulsão; Estabilizadora; Lubrificante; Agente suspensor; Desintegrante de comprimido; Estabilizador térmico e Intensificador de viscosidade. Quanto ao Metassilicato de alumínio e magnésio, pode-se citar como funções: Aglutinante e estabilizante de emulsões, cremes, géis e pós; Espessante em cosméticos e produtos de beleza; Enchimento em loções, desodorantes e cremes de barbear.

#### **4. EXCIPIENTES DOS ESTUDOS DE CASO PRÁTICO ANALISADOS**

##### **4.1. DIÓXIDO DE SILÍCIO**

O composto químico dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ), em seu estado natural, possui 17 formas cristalinas distintas, entre elas o quartzo, o topázio e a ametista. É um dos óxidos mais abundantes na crosta terrestre. A sílica fundida é produzida normalmente em fornos de arco, de plasma ou em outros tipos de fornos. Pode ter pureza de até 99,9% de  $\text{SiO}_2$ . Na indústria farmacêutica, funciona como um agente anti-aglomerante, melhorando as propriedades de fluidez do pó e a distribuição de ingredientes farmacêuticos nas formulações. Também é usada como agente de melhora na viscosidade em formulações semissólidas e líquidas e como suporte para transformação de líquidos em pós ou pastas. Em relação aos comprimidos age na melhoria propriedades como dureza e friabilidade e como dessecante para diminuição da umidade em ativos sensíveis. Concentrações de uso desta matéria-prima dependem da finalidade, como por exemplo: Antiaderente - 0,1 a 0,5%, estabilizante de emulsões - 1 a 5%, agente suspensor - formas líquidas e semissólidas - 2 a 10%, agente suspensor de partículas em aerossóis - 0,5 a 2%; e absorvente - variação de 1 a 5% (GRUPO PURIFARMA, 2020).

##### **4.2. METASSILICATO DE ALUMÍNIO E MAGNÉSIO**

Metassilicato de alumínio e magnésio é um material sintético da classe dos silicatos, que existe em duas formas, tipo IA e tipo IB, ambos possuem diferentes especificações de pH. A composição para ambas as formas são as mesmas: 29,1%-35,5% de óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), 11,4%-14,0% de óxido de magnésio ( $\text{MgO}$ ), e 29,2%-35,6% de dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ), calculados em base anidra. Os silicatos são pervasivos na Natureza. A alta afinidade do silício pelo oxigênio permite a existência de um grande número de minerais de silicatos e compostos sintéticos silício/oxigênio, que são

importantes em mineralogia, processamento industrial e no laboratório químico. As estruturas de silicatos restringem-se ao silício tetracoordenado, tetraédrico, exceto em fases estáveis sob altas pressões, bastante raras. (PASTORE, H.O., 2012).

## **5. EXIGÊNCIAS LEGAIS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPF) PARA ANÁLISES DE ROTINA**

Conforme RDC 301/2019, Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, artigo 178, existe a recomendação de que a seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de matérias-primas, juntamente com o seu processo de compra e aceitação, devem ser documentados como parte do sistema de qualidade farmacêutica. A equipe envolvida nessas atividades (Sistemas da Qualidade) deve possuir um conhecimento atualizado sobre os fornecedores, da cadeia de suprimento e dos riscos associados envolvidos. Quanto às análises de rotina de Controle de Qualidade, artigo 13 da mesma RDC, é definido como parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados para a liberação para comercialização e posterior distribuição dos medicamentos.

## **6. APRESENTAÇÃO DE CASOS PRÁTICOS DE DESVIO ANALÍTICO NA IMPLEMENTAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO**

Em ambos os casos, o teste utilizado é a perda por ignição - capítulo geral número 733 uso do mesmo compêndio oficial – USP.

### **6.1. Procedimento Analítico de determinação da % dosagem de dióxido de silício**

6.1.1. Pesar aproximadamente 1g de amostra em um cadinho de platina tarado ( $P_0$ ). Colocar o conjunto em mufla a 1000°C por 1 hora, após este tempo retirar-lo da mufla e acondicioná-lo em um dessecador, após aclimatização a temperatura ambiente, repesar ( $P_1$ ). Umedecer cuidadosamente com água o conjunto, adicionar 10 mL de ácido fluorídrico, em pequenas doses. Levar a amostra contida no cadinho de platina até secura na mufla, e esperar a aclimação à temperatura ambiente em dessecador. Adicionar 10 mL de ácido fluorídrico e 0,5 mL de ácido sulfúrico, e evaporar até secura, com a ajuda de um bico de Bunsen até que todos os ácidos sejam volatilizados. Levar novamente o cadinho de platina à temperatura de 1000°C em uma mufla por 1 hora. Acondicionar o cadinho em dessecador até a temperatura ambiente, e pesar ( $P_2$ ). A diferença entre o peso

final, e o peso inicial representa a quantidade de SiO<sub>2</sub>. O método analítico foi revisado, seguindo a referência USP, e implementado para análise de rotina no Controle de Qualidade com cálculo errado, ou seja, sem o uso da massa da amostra na perda por ignição de dióxido de silício em temperaturas abaixo do ponto de ebulição:

- Cálculo incorreto implementado no método:  $[(P_1 - P_2) \times 100]$

- Cálculo correto:  $\{[(P_1 - P_2) / (P_1 - P_0)] \times 100\}$

A massa inicialmente pesada de amostra no cadinho tarado não foi incluída no cálculo de dosagem (P<sub>0</sub>), e esta massa deve ser considerada para os cálculos dos futuros lotes.

6.2. Procedimento Analítico de determinação do conteúdo de dióxido de silício(%) em metassilicato de alumínio e magnésio

6.2.1. Pesar aproximadamente 1g de amostra (Ma), adicionar 30 mL de ácido clorídrico 3 N e evaporar em banho-maria até a secura. Umedecer o resíduo com ácido clorídrico e evapore novamente em banho-maria até a secura. Ao resíduo adicionar 8 mL de ácido clorídrico e 25 mL de água quente e agitar. Repousar, em seguida, filtre o sobrenadante em um papel de filtro sem cinzas. Para o resíduo no béquer, adicionar 10 mL de água quente, agitar e filtrar o sobrenadante do papel de filtro usado anteriormente. Lavar o resíduo no béquer com três porções adicionais de 10 mL de água quente, agite e filtre usando o mesmo filtro conforme descrito acima. Tratar o resíduo do béquer com 50 mL de água e aqueça em banho-maria por 15 min. Filtrar e enxaguar o resíduo no papel de filtro com água quente até que nenhum precipitado seja obtido, quando 1 mL de nitrato de prata 0,1 N é adicionado a 5 mL da água de lavagem. Transferir o papel de filtro e seu conteúdo para um cadinho de platina tarado (P<sub>0</sub>), aqueça até a secura, incinerar, e continue a aquecer a 800 ± 25 ° por 1 hora. Esfriar e pesar. Umedecer o resíduo com 6 mL de ácido fluorídrico, evaporar até a secura, levar ao fogo por 5 min. Esfriar e pesar (P<sub>1</sub>). A perda de peso representa o peso do dióxido de silício (SiO<sub>2</sub>).

O método analítico foi revisado, seguindo a referência USP, e implementado para análise de rotina no Controle de Qualidade, sem o uso da massa inicialmente pesada. A massa inicialmente pesada de amostra não foi incluída no cálculo de dosagem (P<sub>0</sub>), e esta massa deve ser considerada para que os cálculos dos futuros lotes sejam feitos corretamente.

- Cálculo incorreto implementado no método:  $[(P_1 - P_0) \times 100]$

- Cálculo correto:  $\{[(P_1 - P_0) \times 100 / (Ma) \times (100 - \text{perda por secagem})] \times 100\}$

Após uma conferência duplo *check* do controle de qualidade, a falha foi detectada nos cálculos de dosagem, para ambas as matérias primas. Foi realizado um relatório de

investigação, junto ao sistema da Qualidade, após constatação de que alguns lotes de dióxido de silício e metassilicato de alumínio e magnésio foram supostamente liberados com resultados fora da especificação, ou mesmo com resultados inconclusivos.

## **7. INVESTIGAÇÃO DO DESVIO ANALÍTICO**

### **7.1. ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO E O SEU FLUXO DE INVESTIGAÇÃO**

Com base na RDC 301/2019 - artigo 12, cláusula VII, quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados, com o objetivo de determinar a causa raiz, e deve-se implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas. Na indústria farmacêutica, a gestão destas falhas é uma necessidade legal, a qual é verificada por auditorias de todas as agências regulatórias. Portanto, a gestão dos desvios apresenta grande importância para a melhoria contínua, quanto para a conformidade regulatória. Neste contexto, as falhas podem ser detectadas pelos sistemas de auditoria, reclamações de mercado ou de desvios de qualidade, sendo que este texto se concentrará em discutir o último tópico. Em virtude disso, o relatório de investigação aberto para investigar e caracterizar o desvio envolvido nos dois estudos será discutido. As informações que devem ser minimamente documentadas numa investigação de desvio estão descritas abaixo, e foram envolvidas nos dois casos práticos (Figura 1) que são: i) Descrição resumida do desvio com os lotes ou sistemas/áreas envolvidas; ii) Avaliação de impacto da falha assim como as ações imediatas (segregação, reprovação, aprovação); iii) O histórico do ocorrido, englobando os acontecimentos no período em que a falha ocorreu – houve levantamento dos laudos analíticos de todos os lotes de dióxido de silício e metassilicato de alumínio e magnésio liberados pelo controle de qualidade, em todas as versões nos métodos analíticos, afim de verificarem quais os tipos de resultados gerados.; iv) Detalhamento do processo produtivo ou administrativo em que ocorreu a falha; v) Levantamento de controles de mudança, reclamações de mercado ou desvios anteriores que possam estar correlacionados; vi) Detalhamento da investigação justificando a inclusão ou exclusão de causas raízes; vii) Conclusão do desvio e parecer sobre os lotes ou sistemas/áreas envolvidas e vii-) Plano de ação com ações corretivas e preventivas. Um desvio de qualidade é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo, que devem ser relatados, investigados e devidamente documentados.

Os sistemas de qualidade das indústrias farmacêuticas apresentam ferramentas, para que haja o relato e classificação inicial da criticidade, normalmente dividida em três níveis (crítico, maior, menor), sendo que cada empresa utiliza a nomenclatura que achar mais pertinente.

Gestão de Não Conformidades: a chave para a melhoria contínua



Figura 1: desvio de qualidade – nossos casos práticos

A extensão das informações a serem documentadas irá depender da criticidade e da complexidade da falha, sendo que o profissional da qualidade ou o responsável pela investigação deve direcionar as equipes durante a investigação ou na análise crítica.

Outra questão de suma importância para qualquer investigação (simples ou complexa) é a avaliação de impacto da falha. Nesta avaliação, deve-se entender qual é o impacto na qualidade, segurança e eficácia dos lotes produzidos. Deve-se documentar se as barreiras existentes funcionaram e foram adequadas para conter o desvio, não gerando impacto para o cliente final. Além disso, do ponto de vista sanitário, o órgão fiscalizador quer ter segurança que todas ações foram tomadas e que não há risco para população. Portanto, documentar todas ações e avaliações realizadas, elas podem ser óbvias, porém são a evidência de que tudo ocorreu de forma controlada.

A atribuição de valores para se classificar um desvio de qualidade envolve 3 fatores: severidade do efeito (S), probabilidade de ocorrência da falha (O) e detecção da falha (D). Esta etapa de avaliação do desvio faz parte de uma metodologia chamada FMEA, de análise do risco. Os valores para severidade da consequência, probabilidade de ocorrência da falha e probabilidade de detecção desta falha devem ser atribuídas respondendo a estas três perguntas-chaves, por meio de valores estabelecidos em uma escala definida pela empresa. Para a realização da pontuação da severidade (S), deve ser considerada apenas a consequência da falha, e não o modo de falha em si, sua causa ou controles implementados.



Para a realização da pontuação da probabilidade de ocorrência(O), deve-se considerar para a pontuação apenas as causas das falhas, e não a frequência de ocorrência dos efeitos ou dos modos de falhas. No caso da detecção (D), quanto mais negligenciada a falha, mais problemático será o desvio. O Número de Priorização do Risco, sigla RPN do termo em inglês Risk Priority Number, é uma medida quantitativa do risco com relação ao desvio de qualidade, obtido na ferramenta FMEA a partir da multiplicação de números em escalas, de classificação para consequência de falha, probabilidade de falha e capacidade de detectar(D) e evitar o problema. (STERSI, M.A.D., 2019).

As ferramentas da qualidade são um importante instrumento para obtenção de processos eficientes, seja seu uso voltado para prevenção ou correção de uma não conformidade. Além disso, fornecem informações que permitem a identificação de erros e acertos que a empresa pode estar cometendo, facilitando assim a tomada de medidas frente a desvios de qualidade.

Nos estudos de caso, a ferramenta de qualidade utilizada é a 6M's (Figura 2) para determinar as causas raízes, que pode ser definida da seguinte forma: i) Método: a forma como o processo analisado está descrito, a organização das informações e do trabalho; ii) Material: Característica dos insumos necessários para a realização do processo; iii) Mão de obra: Fatores relacionados aos colaboradores envolvidos no processo; iv) Máquina: Todos os equipamentos e sistemas utilizados para a realização do trabalho; v) Medida: De que forma o resultado é medido, a supervisão do comportamento do processo; e vi) Meio ambiente: Fatores envolvidos com o meio ambiente em si ou com as condições de trabalho, as quais os colaboradores estão submetidos. (ASCENÇÃO, T.S.F, 2019).

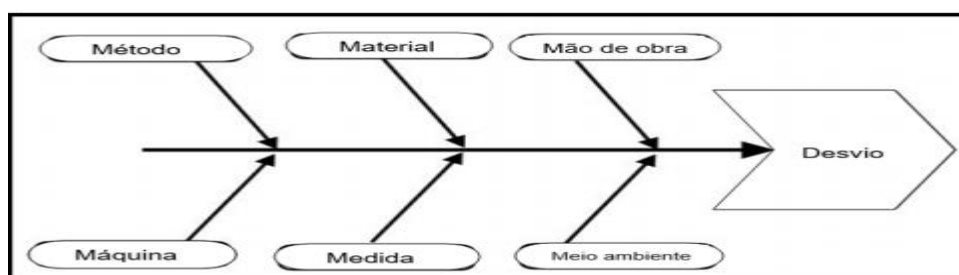


Figura 2 – ferramenta 6M's utilizada na investigação dos estudos de caso

## 7.2. DISCUSSÃO DOS ESTUDOS DE CASOS PRÁTICOS

Com a constatação do desvio analítico pelo CQ, e com a colaboração do setor de validação e parecer técnico do setor farmacotécnico, após determinar o tipo de desvio (nos 2 casos, considerados como desvio crítico), a verdadeira causa raiz, com o uso da

ferramenta 6M's (nos 2 estudos estão relacionados a causa raiz método, e a inadequada implementação do método para análises de rotina no CQ), e os planos de ação definidos (o método foi revisado com a correção dos cálculos, incluída no próximo controle de mudanças do método), o fluxo de investigação seguiu com a participação e o envolvimento da gestão de todos esses setores em busca da qualidade. Em virtude de haver erros de cálculos na dosagem, em ambos os estudos de caso, houve o levantamento de todos os produtos acabados com uso farmacêutico desses excipientes. Foram levantadas dúvidas, junto ao setor farmacotécnico, sobre o possível impacto de um resultado em OOS desses excipientes. O setor farmacotécnico argumentou com a justificativa técnica de que estas matérias-primas possuem funções farmacotécnicas (tem propriedades anti-aglutinantes, controladoras de viscosidade ou dessecantes) que não interferem, e tampouco alteraram os resultados dos testes de liberação dos produtos acabados. Assim como os resultados históricos em OOS dos produtos acabados, que tiveram uso farmacêutico de dióxido de silício e metassilicato de alumínio, não tiveram comprovação de ter relação técnica com estas matérias-primas.

Um CAPA (Ação corretiva e preventiva), que é uma metodologia de controle de ações adotada para eliminar a fonte de uma não conformidade detectada ou para abolir a causa de uma potencial não conformidade, visando a melhoria dos processos, foi gerada pelos Sistemas da Qualidade após finalização do relatório do desvio. Foi considerado adequado um treinamento para todos os analistas envolvidos em análises de matéria-prima, considerando o abordado neste relatório de não conformidade da investigação.

O relatório de investigação foi finalizado com as assinaturas de todos os responsáveis pela investigação realizada, de todas as áreas, e as tratativas futuras sobre este teste serão seguidas conforme o controle de mudanças, os métodos analíticos foram revisados pelo setor de validação.

## **8. CONCLUSÃO**

A necessidade de se realizar estes testes, que não são obrigatórios, devem ser consideradas pelo setor de validação e pelo Sistemas de Qualidade como uma exigência de impacto para os resultados analíticos de rotina do CQ. O setor de validação deve trabalhar para que estes testes dispensáveis da validação façam parte do escopo do protocolo analítico, independente da próxima revisão na legislação farmacêutica referente a validação de métodos, assim como trabalhar com mais eficácia na revisão e implementação de métodos.

A avaliação final na investigação do desvio foi consensual entre todos os setores envolvidos e que, apesar de haver resultados inconclusivos no teste de dosagem, a qualidade, segurança e eficácia dos produtos acabados que utilizaram estas matérias-primas não foram afetados. Este fluxo de investigação deve ser entendido pelos diversos níveis da empresa de modo a garantir a melhoria contínua dos processos.

### ***Agradecimentos***

Os meus agradecimentos ao professor Dr. Marco Antônio Logli e à Faculdade Oswaldo Cruz por terem contribuído a instruir-me na elaboração do artigo e dado apoio necessário.

### **REFERÊNCIAS**

ANZILAGO, D. Sistemas liquissólidos como uma abordagem tecnológica para melhorar o perfil de dissolução da sinvastatina. Universidade Federal de Santa Catarina – Farmácia, Florianópolis, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/181575/349063.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 18 jun.2021.

ASCENÇÃO, T.S.F. Aplicação das ferramentas da qualidade na avaliação de desvios na indústria farmacêutica. Rio de Janeiro. Farmanguinhos Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ,2019.Disponívelem: [http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/35035/2/thuane\\_souza\\_ferreira.pdf](http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/35035/2/thuane_souza_ferreira.pdf). Acesso em: 18 jun.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Resolução de Diretoria Colegiada. RDC nº37/2009, de 06 de julho de 2009: trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0037\\_06\\_07\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0037_06_07_2009.html). Acesso em: 15 jun.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Resolução de Diretoria Colegiada. RDC nº166/2017, de 24 de julho de 2017: dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Disponível em: [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412). Acesso em: 15 jun.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Resolução de Diretoria Colegiada. RDC nº 301/2019, de 21 de agosto de 2019: dispõe

sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>. Acesso em: 14 jun.2021.

GRUPO PURIFARMA. Manual do Fabricante, de 10 de março de 2020: dispõe sobre a identificação, propriedades, concentrações de uso e precauções de Tixosil. Disponível em: <http://www.purifarma.com.br/arquivos/produto/tixosil.pdf>. Acesso em: 20 set. 2020.

PASTORE, H.O. A Estrutura dos Silicatos. Campinas. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, 2012. Disponível em: <http://www.greencat.ufscar.br/people/teaching-1/applied-inorganic-chemistry-2016/silicatos-chemkeys>. Acesso em: 16 jun.2021.

REVISTA CONTRACT PHARMA BRASIL, UNITE EDITORA. Gestão de não conformidades: a chave para a melhoria contínua. Disponível em: [http://contractpharmabrasil.com.br/noticias\\_descricao.php?id=446](http://contractpharmabrasil.com.br/noticias_descricao.php?id=446). Acesso em: 18 jun.2021.

SILVA, C. D. Ensaios físicos dos excipientes e avaliação das farmacopeias. Rio de Janeiro. Fundação Oswaldo Cruz, 2013. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7771/2/7.pdf>. Acesso em: 14 jun.2021.

STERSI, M.A.D. Gestão de riscos à qualidade: manual prático para uso da ferramenta FMEA em processos farmacêuticos. Rio de Janeiro. Farmanguinhos Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, 2019. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/37159/2/Manual%20FMEA%20processos%20farmaceuticos.pdf>. Acesso em: 16 jun.2021.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP 43. The United States Pharmacopeial Convention, 43<sup>a</sup> ed., Rockville. Capítulo geral 733. Disponível em: <http://www.uspnf.com/pt-br>. Acesso em: 17 jun.2021.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP 43-NF 38. The United States Pharmacopeial Convention, 43<sup>a</sup> ed., Rockville. p.5858, 2021. Disponível em: <http://www.uspnf.com/pt-br>. Acesso em: 18 jun.2021.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP 43-NF 38. The United States Pharmacopeial Convention, 43<sup>a</sup> ed., Rockville. p.6009, 2021. Disponível em: <http://www.uspnf.com/pt-br>. Acesso em: 17 jun.2021.

WIKIMEDIA FOUNDATION. São Francisco, Estados Unidos. Disponível em [http://pt.wikipedia.org/wiki/Di%C3%B3xido\\_de\\_sil%C3%ADcio](http://pt.wikipedia.org/wiki/Di%C3%B3xido_de_sil%C3%ADcio). Acesso em: 16 jun.2021.