



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOÃO LIMA TAVARES

**ESTUDO TÉCNICO DE PRÉ-VALIDAÇÃO DA COMPRESSÃO DO
HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA EM UMA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

RECIFE

2024

JOÃO LIMA TAVARES

**ESTUDO TÉCNICO DE PRÉ-VALIDAÇÃO DA COMPRESSÃO DO
HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.
Orientador: Prof. Dr. Fernando José Malagueño de Santana.

RECIFE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Tavares, João Lima.

Estudo técnico de pré-validação da compressão do hemifumarato de
quetiapina em uma indústria farmacêutica / João Lima Tavares. - Recife, 2024.
42 p. : il., tab.

Orientador(a): Fernando José Malagueño de Sanatana

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Indústria Farmacêutica. 2. Boas Práticas de Fabricação. 3. Validação de
processo. 4. Estudo de pré-validação. 5. Comprimidos. I. Sanatana, Fernando
José Malagueño de. (Orientação). II. Título.

670 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 27/09/2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br FERNANDO JOSE MALAGUENO DE SANTANA
Data: 07/10/2024 10:50:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Fernando José Malagueño de Santana
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE CRISTINE ALMEIDA SILVA DE SANTAN
Data: 07/10/2024 11:00:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida Silva de Santana
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE IZAK RIBEIRO DE ARAUJO
Data: 09/10/2024 00:15:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. José Izak Ribeiro de Araújo
(Examinador)
LAFEPE

Euda Maria Gomes dos Santos
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Joana e Mauricio, que sempre me apoiaram durante esta jornada de cinco anos, que não se limita à graduação, mas todo um processo de amadurecimento pessoal. Agradeço também aos meus irmãos, Francisco e Ligia, que também estiveram ao meu lado. Agradeço também à minha tia, Maria Cristina, assim como aos meus quatro avós, por sempre acreditarem e torcerem por mim.

Agradeço à minha namorada, Maria Clara, por todos os momentos, compartilhados nos últimos dois anos, de muito amor, afeto e carinho.

Agradeço aos meus amigos íntimos de diferentes círculos sociais que me ajudaram a espairecer e me divertir semanalmente para aguentar o cansaço da rotina. Em especial: Christian, Vito, Vinicius, Roberto, Yuri, Deus, Lucas, Rafa, Mari, Euda e Michael.

Agradeço também a todos os professores que ministraram alguma aula para mim e contribuíram para todo o acúmulo de conhecimento durante esses 5 anos de curso.

Agradeço especialmente ao professor Fernando José Malagueño de Santana, por suas aulas de toxicologia que me instigaram muito, assim como, pela orientação neste trabalho.

Agradeço ao LAFEPE pela oportunidade de realizar o estágio que contribuiu muito na minha graduação e me possibilitou escrever esta monografia para a construção do meu trabalho de conclusão de curso. Agradeço aos farmacêuticos José Izak de Araújo, Leslie Raphael Ferraz, Cecília Regina, Deborah Bezerra, Marcos Oliveira e Polyana Souto, que me orientaram e instruíram durante o período do estágio. Agradeço, também, à Waldner Nertan e Albanita Fidelis, que contribuíram durante o processo. Agradeço também a todos meus colegas estagiários e amigos que fizeram parte deste período no LAFEPE.

RESUMO

Antipsicóticos são medicamentos utilizados para o tratamento de diversas enfermidades psiquiátricas, especialmente a esquizofrenia. No Brasil, a quetiapina, é distribuída de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde. Neste contexto, o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE) possui fundamental importância na produção de comprimidos de hemifumarato de quetiapina e fornecimento direto para o Ministério da Saúde. Com objetivo de otimizar a linha de produção, o LAFEPE adquiriu dois equipamentos de compressão de comprimidos mais modernos e eficazes para substituir aos anteriormente empregados na sua linha de produção. Porém, de acordo com a Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 658 de 2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) anteriormente sua substituição faz-se necessário realizar estudos de pré-validação e validação de processo para manter a qualidade dos comprimidos fabricados, assim como a eficiência e consistência do processo produtivo. Desta forma, o presente trabalho consiste num estudo de pré-validação do processo de compressão rotativa do hemifumarato de quetiapina 100 mg a fim de assegurar que os processos adotados na linha de produção estão adaptados aos novos equipamentos de compressão, bem como definir as condições experimentais a serem empregadas no estudo de validação. O trabalho foi desenvolvido a partir do acompanhamento da produção de um lote teste, realização de ensaios físicos farmacopeicos (peso médio, friabilidade, dureza e desintegração) nas amostras de comprimidos de hemifumarato de quetiapina 100 mg e análise estatística dos dados. Os resultados indicaram um processo de compressão controlado com baixo desvio padrão e amplitude nas faixas de velocidade de compressão de 40.000 e 190.000 comprimidos/hora assim como, alto grau de similaridade com os equipamentos utilizados anteriormente, porém a similaridade só poderá ser comprovada com a validação de processo. Com isso, foi possível sugerir a faixa de velocidade de compressão (entre 40.000 e 190.000 comprimidos/hora) a ser adotada no estudo de validação. Portanto, os parâmetros experimentais definidos nesse estudo foram essenciais ao estudo validação de processo propriamente dita e posterior inclusão dos equipamentos no processo de compressão do hemifumarato de quetiapina 100 mg.

Palavras-chaves: Quetiapina; Estudo de pré-validação; Indústria Farmacêutica; Boas Práticas de Fabricação; Comprimidos.

ABSTRACT

Antipsychotics are medications used to treat various psychiatric illnesses, especially schizophrenia. In Brazil, quetiapine is distributed free of charge by the Unified Health System. In this context, the Pharmaceutical Laboratory of the State of Pernambuco Governor Miguel Arraes (LAFEPE) is of fundamental importance in the production of quetiapine hemifumarate tablets and direct supply to the Ministry of Health. To optimize the production line, LAFEPE acquired two more modern and efficient tablet compression equipment to replace those previously used in its production line. However, according to the Collegiate Board Resolution (RDC) No. 658 of 2022 of the National Health Surveillance Agency (ANVISA), prior to their replacement, it is necessary to carry out pre-validation and process validation studies to maintain the quality of the manufactured tablets, as well as the efficiency and consistency of the production process. Thus, this work consists of a pre-validation study of the rotary compression process of quetiapine hemifumarate 100 mg to ensure that the processes adopted in the production line are adapted to the new compression equipment, as well as to define the experimental conditions to be used in the validation study. The work was developed by monitoring the production of a test batch, performing pharmacopoeial physical tests (average weight, friability, hardness and disintegration) on samples of quetiapine hemifumarate 100 mg tablets and statistical analysis of the data. The results indicated a controlled compression process with low standard deviation and amplitude in the compression speed ranges of 40,000 and 190,000 tablets/hour, as well as a high degree of similarity with the equipment previously used. However, the similarity can only be proven with process validation. Thus, it was possible to suggest the compression speed range (between 40,000 and 190,000 tablets/hour) to be adopted in the validation study. Therefore, the experimental parameters defined in this study were essential to the process validation study itself and subsequent inclusion of the equipment in the compression process of quetiapine hemifumarate 100 mg.

Keywords: Quetiapine; Study of Pre-Validation; Pharmaceutical Industry; Good Production Practices; Tablets.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estruturas da quetiapina.	11
Figura 2 - Fluxograma da granulação úmida	18
Figura 3 - Equipamentos utilizados na produção do hemifumarato de quetiapina no LAFEPE	19
Figura 4 - Balança Analítica	23
Figura 5 - Friabilômetro	24
Figura 6 - Durômetro	24
Figura 7 - Desintegrador	25
Figura 8 - Representação gráfica dos atributos críticos de qualidade realizados no controle em processo da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg no equipamento de compressão rotativa da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, nas velocidades entre 40.000 e 240.000 comprimidos/hora. a) Peso médio; b) Dureza; c) Desintegração.	28
Figura 9 - Representação gráfica da variação do peso médio em cada uma das velocidades testadas: a) 40.000, b) 90.000, c) 140.000, d) 190.000 e e) 240.000 comprimidos/hora no estudo técnico da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg.	30
Figura 10 - Representação gráfica da média do peso médio vs. velocidade de produção dentro do limite de especificação (237,5 a 262,5 mg).	31
Figura 11 - Representação gráfica da variação do peso médio em cada uma das velocidades testadas: a) 40.000, b) 90.000, c) 140.000, d) 190.000 e e) 240.000 comprimidos/hora no estudo técnico da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg.	32
Figura 12 - Representação gráfica da variação da desintegração nas velocidades de rotação testadas: 40.000 a 240.000 comprimidos/hora no estudo técnico da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Plano de amostragem e os respectivos critérios de aceitação da etapa de compressão do hemifumarato de quetiapina 100 mg empregando um equipamento de compressão rotativa da marca Romaco Kilian modelo S370 Prime. **22**

Tabela 2 - Condições de valores nominal e real dos parâmetros da máquina a cada velocidade de compressão do hemifumarato de quetiapina 100 mg. **27**

Tabela 3 - Médias, desvios padrão e coeficiente de variação dos atributos críticos de qualidade (ACQ) realizados no controle em processo da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg no equipamento de compressão rotativa da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, nas velocidades entre 40.000 e 240.000 comprimidos/hora. **28**

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACQ	Atributo Crítico de Qualidade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
COPEDE	Coordenadora de Pesquisa & Desenvolvimento;
COPRO	Coordenadoria de Controle de Qualidade
COQUA	Coordenadoria de Produção
IN	Instrução Normativa
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
MS	Ministério da Saúde
NQA	Nível de Qualidade Aceitável
NBR	Norma Brasileira
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RFL	Registro de Fabricação de Lote

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo geral	9
2.2 Objetivos específicos	9
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
3.1 Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco	10
3.2 Hemifumarato de quetiapina	10
3.2.1 Histórico e características gerais	10
3.2.2 Farmacocinética e farmacodinâmica	12
3.2.3 Brasil e SUS	13
3.3 Controle de qualidade do produto acabado na indústria farmacêutica	14
3.4 Estudo pré-validação e validação	15
3.5. Comparativo entre equipamentos de compressão	16
3.6. Acompanhamento da produção do lote teste no LAFEPE	17
4. METODOLOGIA	21
4.1 Plano de amostragem	21
4.2 Ensaios	23
4.3 Acondicionamento das amostras	26
4.4 Análise estatística	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1 Parâmetros do equipamento de compressão rotativa	27
5.2 Atributos críticos de qualidade	27
5.2.1 Peso médio	30
5.2.2 Dureza	31
5.2.3 Desintegração	32
6. CONCLUSÃO	34
7. REFERÊNCIAS	35
ANEXO A – TABELA DE CODIFICAÇÃO DE AMOSTRAGEM NBR 526/1985	38
ANEXO B – PLANO DE AMOSTRAGEM SIMPLES NORMAL	39

1. INTRODUÇÃO

O Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE) é uma empresa controlada pelo Governo do Estado de Pernambuco que atua na manipulação e produção de medicamentos, de forma a garantir o acesso ao tratamento de milhares de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Entre os pacientes beneficiados por esta indústria farmacêutica estão os pacientes psiquiátricos do SUS. O LAFEPE produz e fornece diretamente ao Ministério da Saúde (MS) medicamentos antipsicóticos como a clozapina, quetiapina e olanzapina.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), no Brasil existem cerca de 1,6 milhão de indivíduos com esquizofrenia. Além disso, também há cerca de 11,7 milhões de pessoas sofrendo com algum tipo de transtorno depressivo e cerca de 20 milhões com transtornos de ansiedade. Esses números fazem do Brasil o país com maior prevalência em transtorno de ansiedade no mundo (OMS, 2022). Esses são apenas alguns exemplos de transtornos psiquiátricos que acometem grande parte da população brasileira e que podem ser tratados com o uso protagonista ou adjacente de medicamentos antipsicóticos.

Entre os medicamentos antipsicóticos produzidos pelo LAFEPE, destaca-se o hemifumarato de quetiapina. Este é um medicamento versátil, de amplo espectro de ação e, principalmente, significativamente seguro para populações vulneráveis (crianças, adolescentes e idosos) devido aos seus menores efeitos adversos extrapiramidais (CAIXETA et al., 2023).

De acordo com as Boas Práticas de Fabricação, a fim de oferecer sempre o melhor produto possível à população, é fundamental que as indústrias farmacêuticas mantenham uma busca constante por melhorias na qualidade dos seus produtos. Isto pode ser alcançado a partir de modificações no processo de fabricação, mudanças de equipamentos, mudanças nas instalações fabris, incorporação de novas tecnologias no processo etc. Porém todas estas modificações requerem um estudo de validação para serem efetivadas (EXLER e DE LIMA, 2017).

Muitas indústrias farmacêuticas adotam a prática de realizar um estudo prévio à validação para assegurar que o processo de fabricação está devidamente adaptado e otimizado com a alteração realizada. Esse tipo de estudo é crucial para identificar,

investigar e resolver possíveis problemas que possam afetar a qualidade do produto antes de se realizar a validação, propriamente dita (SUBRINHO, 2014).

Dessa forma, um estudo técnico de pré-validação, também conhecido como estudo prévio à validação ou estudo preliminar de validação, é uma etapa preliminar que ocorre antes da validação formal do processo de fabricação de um medicamento.

Com o objetivo de aumentar a capacidade produtiva e melhorar a qualidade de seus produtos, o LAFEPE fez a compra de dois equipamentos de compressão rotativa da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, em substituição aos atuais equipamentos da marca Lawes modelo L2000. Porém para que os novos equipamentos possam ser incluídos no processo produtivo deve ser feito um estudo técnico de pré-validação para possibilitar que a validação de processo ocorra de forma mais eficaz.

Portanto, o presente trabalho se trata de um estudo de pré-validação da compressão do hemifumarato de quetiapina 100 mg de modo a possibilitar a validação de processo e permitir a mudança dos equipamentos de compressão na linha de produção do LAFEPE.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar um estudo técnico de pré-validação do processo de compressão rotativa do hemifumarato de quetiapina 100 mg empregando o equipamento da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, para subsidiar a validação de processo que possibilitará incluí-lo no processo produtivo do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE).

2.2 Objetivos específicos

- Demonstrar a importância de um estudo técnico pré-validação para a indústria farmacêutica;
- Realizar controle estatístico de processo para o lote piloto produzido;
- Realizar análise estatística dos dados obtidos;
- Avaliar a faixa de velocidade de compressão e seu impacto nos atributos críticos de qualidade;
- Realizar parametrização para que o novo equipamento de compressão rotativa se adeque aos critérios de aceitação dos atributos críticos de qualidade;
- Verificar grau de similaridade entre equipamento de compressão da marca Romaco Kilian modelo S370 Prime, e equipamento de compressão da marca Lawes modelo L2000.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco

O Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE) é uma instituição pública brasileira, fundada em 1966, que se dedica à pesquisa, produção e distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Considerado o segundo maior laboratório farmacêutico público do Brasil, o LAFEPE tem como missão principal contribuir para a promoção da saúde pública, oferecendo medicamentos de qualidade a preços acessíveis. Com uma infraestrutura moderna e equipes altamente qualificadas, o laboratório desempenha um papel crucial no atendimento das necessidades de saúde da população, especialmente das camadas mais vulneráveis, garantindo o acesso a tratamentos essenciais e disponibilizando medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas e/ou de alto custo (LAFEPE, 2016).

Além disso, o LAFEPE é o único laboratório oficial no Brasil e um dos poucos no mundo a fabricar comprimidos de benznidazol, medicamento essencial para o tratamento da doença de Chagas. Outro destaque são os antirretrovirais que exercem importante papel na prevenção e combate ao vírus do HIV.

Nesse cenário, o LAFEPE se destaca ainda como importante produtor de antipsicóticos como a clozapina, quetiapina e olanzapina, que possibilita o tratamento de milhares de pacientes psiquiátricos do SUS.

3.2 Hemifumarato de quetiapina

3.2.1 Histórico e características gerais

A quetiapina (Figura 1) é um sólido cristalino pertencente à classe das dibenzodiazepinas utilizado mundialmente como antipsicótico e estabilizador de humor.

Foi sintetizado pela primeira vez em 1985 pela AstraZeneca após a combinação da perlapina e fluperlapina, dois componentes derivados de benzodiazepínicos com estruturas análogas à clozapina, mas com discrepâncias moleculares que minimizam o risco de agranulocitose (efeito adverso comum entre os antipsicóticos atípicos). Em

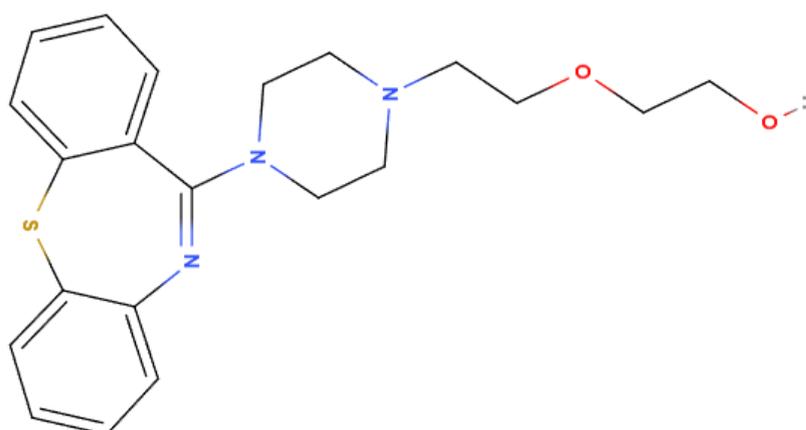
1997, foi aprovado para comercialização nos Estados Unidos pela agência reguladora norte-americana “Food and Drug Administration” (FDA) para o tratamento de esquizofrenia e, em 2009 a quetiapina foi aprovada como terapia farmacológica adjuvante nos casos de depressão clássica resistente ao tratamento (NEMEROFF *et al.*, 2002; RIEDEL *et al.*, 2007; SODEIFIAN *et al.*, 2021).

Após a aprovação pelo FDA, foi aprovado por mais de 70 países ao redor do mundo, inclusive no Brasil.

No Brasil, este medicamento é vendido na forma de comprimidos do sal de hemifumarato de quetiapina nas dosagens de 25mg, 50mg, 100mg, 200mg e 300mg. Esta forma farmacêutica é encontrada sob os nomes comerciais de Quetros®, Duoquel®, Kitapen®, Seroquel®, Seroquel XRO®, Quetipin®, Neuroquel®, Queropax®, Quetiel®, Quetifren®, Quetibux®, Neotiapim®, Atip®, Aebol® e Queopine®, assim como na sua forma genérica (BRASIL, 2013). A forma de sal é usada para melhorar a estabilidade da substância, sua absorção e distribuição no corpo. No trato gastrointestinal, o hemifumarato de quetiapina se dissocia e libera a quetiapina ativa, que exerce o efeito terapêutico (SODEIFIAN *et al.*, 2021).

A quetiapina faz parte de uma classe medicamentosa chamada de antipsicóticos atípicos que possuem a capacidade de promover a ação antipsicótica em doses que não causam, de modo significativo, sintomas extrapiramidais (CAIXETA *et al.*, 2023; OLIVEIRA, 2000) comumente observados com o uso de medicamentos antipsicóticos típicos. Esses sintomas incluem: (i) parkinsonismo, (ii) acatisia, (iii) discinesia tardia e (iv) distonia (CAROFF; CAMPBELL, 2016).

Figura 1 - Estrutura da quetiapina



Fonte: elaborado pelo autor através do software Chemskech.

3.2.2 Farmacocinética e farmacodinâmica

Após a administração oral, o medicamento é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado, atingindo seu pico de concentração em um tempo médio de 1 a 2 horas. Aproximadamente 80% da quetiapina se liga às proteínas plasmáticas. Seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 7 horas (IGNÁCIO et al., 2018).

O metabolismo da quetiapina ocorre principalmente no fígado, através da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, e sua eliminação é predominantemente renal, com cerca de 20% sendo excretada nas fezes. Existem diversas rotas metabólicas de biotransformação da quetiapina que incluem reações de fase I e II, que resultam em mais de 20 metabólitos diferentes. As principais rotas metabólicas da quetiapina incluem oxidação, sulfoxidação, desmetilação e hidroxilação. A enzima CYP2D6 também está envolvida no metabolismo, especificamente na catalização da via 7-hidroxi, mas sua participação é menor em comparação com a CYP3A4. Entre os metabólitos, 7-hidroxi-quetiapina e N-desalquilquetiapina (norquetiapina) são ativos farmacologicamente. A norquetiapina é o metabólito mais relevante e mais bem caracterizado farmacologicamente (IGNÁCIO *et al.*, 2018).

A toxicidade da quetiapina geralmente está relacionada à depressão do sistema nervoso central (SNC), causando sintomas como fala arrastada, sedação e hipotensão. Todos os antipsicóticos atípicos, incluindo a quetiapina, possuem um alerta em sua bula sobre o risco de morte em idosos com demência, e acredita-se que doses mais altas aumentem esse risco. Porém, de forma geral, uma superdose letal de quetiapina é considerada rara quando este medicamento é administrado sozinho (CAIXETA *et al.*, 2023).

Os efeitos no sistema nervoso central são possibilitados devido a capacidade de interação com uma ampla gama de neurotransmissores no cérebro. A quetiapina e a norquetiapina, exibem afinidade pelos receptores de serotonina (5HT₂) e pelos receptores de dopamina D₁ e D₂ no cérebro. A quetiapina atua estrategicamente elevando os níveis de dopamina pré-frontal quando antagoniza os receptores 5-HT_{2A},

e como agonista parcial de 5-HT_{1A}, o que também aumenta a transmissão serotoninérgica (CAIXETA *et al.*, 2023; RIEDEL *et al.*, 2007).

Acredita-se também que a norquetiapina também seja responsável pelos efeitos ansiolíticos e antidepressivos da quetiapina por meio da inibição do transportador de norepinefrina e do agonismo do receptor de serotonina (STAHL, 2020).

Além disso, há registros de diversos usos *off-label* da quetiapina incluindo o tratamento da insônia, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de personalidade com automutilação e psicose em doenças do SNC como doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy. Várias diretrizes aprovam a quetiapina para o tratamento do transtorno bipolar e recomendam a quetiapina como tratamento de primeira linha para mania aguda, depressão bipolar aguda e tratamento de manutenção do transtorno bipolar. No entanto, os mecanismos exatos dos efeitos da quetiapina nos episódios maníacos e nos episódios depressivos do transtorno bipolar não são claros (ZHUO *et al.*, 2024).

3.2.3 Brasil e SUS

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é uma estratégia implementada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil para garantir o acesso da população a medicamentos considerados de alto custo ou de uso específico para determinadas condições de saúde. Essa estratégia faz parte da política de Assistência Farmacêutica, que tem como objetivo promover o acesso universal, integral e equitativo a medicamentos.

Para cumprir com tal objetivo, a Portaria nº 2.079/2011 do Ministério da Saúde estabelece procedimentos para aquisição centralizada de medicamentos considerados estratégicos para o SUS. Isso significa que o Ministério da Saúde, por meio de processos licitatórios ou outras modalidades de compra, adquire diretamente os medicamentos para todo o sistema de saúde pública, possibilitando negociações mais vantajosas, como preços mais baixos e condições de pagamento favoráveis (BRASIL, 2011; BRASIL, 2019).

Um dos medicamentos centralizados pelo Ministério da Saúde é o hemifumarato de quetiapina. Dessa forma, toda a produção deste fármaco realizada pelo LAFEPE é destinada exclusivamente ao SUS.

No Brasil, o uso deste medicamento é aprovado pela ANVISA, conforme a nota técnica 333/2013, para os seguintes casos:

1. Tratamento da esquizofrenia, em pacientes que apresentam alucinações, mudanças no comportamento e confusão mental;
2. Monoterapia ou adjuvante no tratamento de episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar;
3. Tratamento de episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar.

Logo, a produção deste comprimido pelo LAFEPE possui crucial importância para todos os pacientes do sistema de saúde do país que sofrem com enfermidades psiquiátricas dentro desses casos.

3.3 Controle de qualidade do produto acabado na indústria farmacêutica

As Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFs) são uma exigência destinada às indústrias farmacêuticas que envolve desde a fabricação de medicamentos experimentais até a descontinuação do produto no mercado, e que garante que a produção e controle destes produtos sejam realizados com qualidade (BRASIL, 2022).

O controle de qualidade, assim como a produção, faz parte das BPFs. É encarregado pela coleta de amostras, realização de testes físico-químicos (dureza, friabilidade, espessura, peso médio, dissolução, desintegração, teor, impurezas e uniformidade de conteúdo) e pela liberação de um lote de medicamento para venda. Sua função é comprovar que o produto apresenta qualidade, confrontando valores experimentais com as especificações farmacopeicas (BRASIL, 2022).

Os testes físicos farmacopeicos são procedimentos padronizados utilizados para avaliar as características físicas de medicamentos e matérias-primas farmacêuticas. Entre os ensaios para formas farmacêuticas sólidas, estão os testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração (BRASIL, 2019).

O teste de peso médio é realizado para determinar se o peso individual de uma amostra de comprimidos está dentro dos limites especificados. Isso é importante para

garantir a uniformidade de dose entre os comprimidos. Neste teste, vinte amostras são pesadas individualmente e, em seguida, calcula-se o seu peso médio (BRASIL, 2019).

A dureza de um comprimido refere-se à sua capacidade de resistir à ruptura ou esmagamento sob compressão. Este teste é feito com o auxílio de um durômetro que mede a força necessária para romper dez comprimidos por compressão axial e, em seguida, calcula-se o valor médio das amostras (BRASIL, 2019).

A friabilidade de um comprimido é a medida de sua tendência a se desintegrar ou se quebrar sob condições de estresse mecânico, como durante o transporte ou manuseio. O teste de friabilidade é realizado em um aparelho de friabilidade, no qual uma amostra de dez ou vinte comprimidos, a depender do seu peso médio, é submetida a rotação em um tambor por cem ciclos. Após a rotação, os comprimidos são pesados novamente para determinar a massa perdida (BRASIL, 2019).

O teste de desintegração avalia a capacidade de um comprimido ou cápsula se desintegrar em partículas menores quando exposto a um meio líquido. Isso é importante para garantir que o princípio ativo seja liberado e absorvido pelo organismo de forma adequada. Neste teste, uma amostra de seis comprimidos é colocada em um recipiente contendo um meio líquido (geralmente água) e é agitada sob temperatura específica. O tempo necessário para que os comprimidos se desintegram completamente é registrado e comparado com os limites estabelecidos (BRASIL, 2019).

3.4 Estudo pré-validação e validação

Dentro desse contexto das BPF, também se enquadram os estudos de pré-validação e validação. Segundo a Resolução da diretoria colegiada nº 658 de 2022 da ANVISA, validação é o ato de provar, de acordo com os princípios das BPFs, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados. Para garantir a qualidade do produto, deve ser realizada uma validação sempre que houver mudanças significativas no processo de fabricação, incluindo mudanças de equipamentos e/ou de materiais, que possam comprometer a qualidade do produto e/ou a reprodutibilidade do processo de fabricação (BRASIL, 2022).

De acordo com as BPFs, antes do uso de novos equipamentos no processo produtivo, uma minuciosa e criteriosa validação dos processos de fabricação que empregam esses equipamentos é obrigatória. Entretanto, para possibilitar uma adequada validação de processo, devem ser realizados previamente minuciosos e criteriosos estudos técnicos (estudos de pré-validação) que reforcem as BPFs e forneçam dados que irão definir as condições experimentais que serão adotadas no estudo de validação.

Portanto, este estudo busca estabelecer as condições experimentais e os parâmetros críticos do processo de fabricação que serão adotados no estudo de validação, bem como identificar e prevenir possíveis falhas de processo que possam ocorrer durante a validação. Dessa forma, o estudo de pré-validação irá otimizar as condições experimentais e maximizar a eficácia do estudo de validação. Na etapa de pré-validação são realizadas diversas atividades, como a avaliação dos equipamentos e sistemas envolvidos, a análise das matérias-primas e dos insumos utilizados, e a revisão dos procedimentos operacionais padrão (SUBRINHO, 2014; (BOFF; BAZZO, 2024).

Além disso, o estudo técnico de pré-validação permite a identificação de riscos potenciais e a implementação de medidas corretivas e preventivas antes da execução do estudo de validação. Dessa forma, contribui para a garantia da qualidade e segurança do medicamento, além de assegurar a conformidade com as exigências regulamentares e os padrões da indústria farmacêutica (SUBRINHO, 2014; (BOFF; BAZZO, 2024).

3.5. Comparativo entre equipamentos de compressão

O controle em processo na indústria farmacêutica refere-se ao conjunto de medidas e procedimentos adotados para monitorar e garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos durante todas as etapas de fabricação. O controle em processo é essencial para identificar desvios ou variações que possam afetar a qualidade do produto e tomar medidas corretivas imediatas para garantir a conformidade com os requisitos regulatórios e as Boas Práticas de Fabricação (BPF). O uso do equipamento de compressão rotativa da marca Lawes, modelo L2000, apesar de eficaz, possui alguns pontos negativos que podem corrigidos com o equipamento de compressão rotativa da marca Romaco Killian modelo S370 Prime.

Um desses pontos negativos é que o controle em processo é feito singularmente pelo teste de amostras extraídas periodicamente durante o processo, supondo que as amostras coletadas representem a população normal de todo o lote produzido. Dessa forma, é possível manter o processo sob controle, porém a variabilidade devido a causas aleatórias provoca alterações ocasionais nos comprimidos produzidos, resultando em algumas amostras com atributos críticos de qualidade (ACQ) fora das especificações.

Além disso, o equipamento da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, possui uma capacidade produtiva máxima de até 330.000 comprimidos/hora em comparação com apenas 210.000 comprimidos/hora do equipamento da marca Lawes modelo L2000 (ROMACO, 2024).

Outro ponto é que, por se tratar de um equipamento de compressão rotativa mais antiga, ele possui alguns ajustes que são feitos exclusivamente de forma manual influenciando diretamente em características cruciais do comprimido. Além deste tipo de regulagem resultar em um menor controle dos parâmetros e atributos críticos de qualidade do produto, há um maior desperdício de matéria prima devido o maior tempo gasto para cada ajuste no equipamento.

Em contrapartida a estes pontos, o equipamento da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, possui um equipamento periférico denominado de *tablet check unit*, ou simplesmente *checkmaster*, que permite um feedback instantâneo à prensa de comprimidos para regulação ativa do peso, espessura, dureza e diâmetro do comprimido. Dessa forma, a prensa estará sempre alinhada aos ajustes finos feitos pelo operador do equipamento e os comprimidos terão um controle mais eficiente (ROMACO, 2024).

3.6. Acompanhamento da produção do lote teste no LAFEPE

Para a elaboração do estudo técnico de pré-validação foi necessário a produção de um lote teste no setor COPRO (Coordenadoria de Produção) para estudo das variáveis de compressão. Porém, apenas profissionais técnicos especializados em cada equipamento têm permissão de operar os equipamentos da produção, por isso nesta etapa foi feita apenas o acompanhamento observacional.

Além disso, muitas informações específicas foram omitidas intencionalmente, conforme termo de confidencialidade, para a preservação dos segredos industriais do LAFEPE.

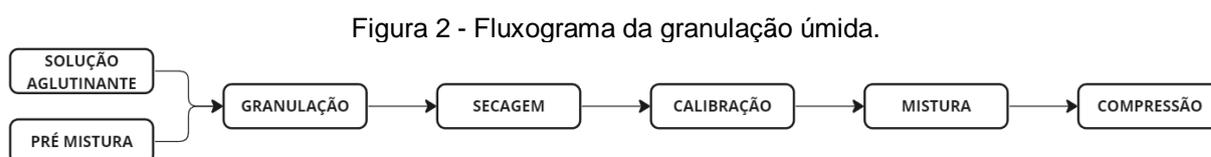
A produção de medicamentos na forma farmacêutica sólida oral comprimidos pode ser realizada na indústria por três vias: a granulação seca, a granulação úmida e a compressão direta.

Na técnica de granulação úmida, os pós são convertidos em uma massa úmida através da adição de um aglutinante. Posteriormente, essa massa é granulada, seca, calibrada e lubrificada antes da etapa de compressão. O objetivo da formação do granulado é otimizar as propriedades de fluxo, prevenir a segregação durante as fases subsequentes do processo, reduzir as variações na granulometria entre diferentes lotes de matérias-primas e mitigar os riscos associados à manipulação e inalação de pós finos, que podem afetar a saúde (LAMOLHA; SERRA, 2007; SILVA, 2019).

Já a granulação seca consiste na compactação ou pré-compressão dos componentes da formulação, seguida pela granulação sem a presença de umidade. Essa técnica é especialmente útil para fármacos suscetíveis à degradação pela exposição à umidade ou temperatura durante o processo de granulação úmida (FERRAZ, 2020; LAMOLHA; SERRA, 2007).

A compressão direta é um processo no qual misturas de princípios ativos e excipientes apropriados (incluindo diluentes, aglutinantes e lubrificantes) são comprimidas sem a necessidade de tratamento prévio, como ocorre na granulação úmida ou seca (FERRAZ, 2020; LAMOLHA; SERRA, 2007).

No LAFEPE, as três técnicas são utilizadas na produção dos diversos produtos farmacêuticos. No caso do hemifumarato de quetiapina, a técnica empreendida é a da granulação úmida, como se pode observar na Figura 2.



Fonte: elaborado pelo autor através do software Miro.

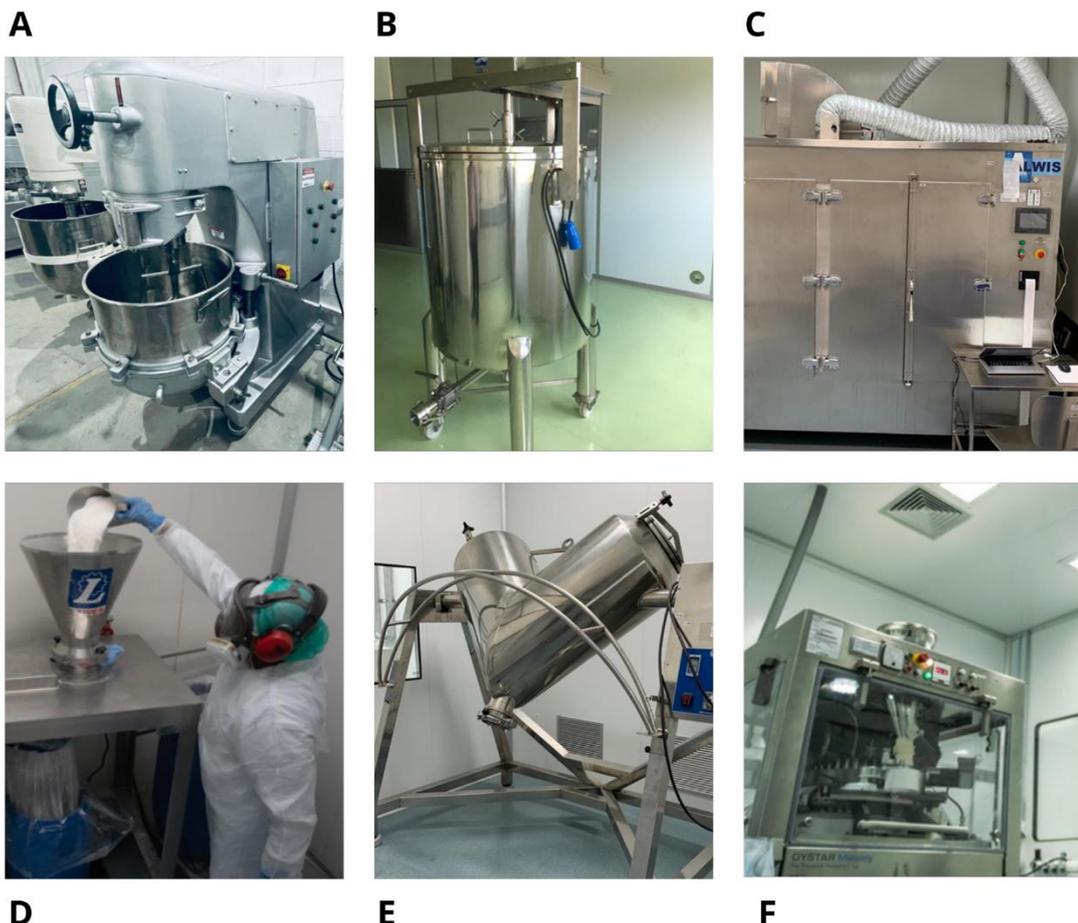
A produção é iniciada com a preparação do granulado, no qual as matérias primas devidamente pesadas e fracionadas são adicionadas segundo a ordem do registro de fabricação de lote (RFL) na bateadeira planetária (Figura 3).

Em seguida, uma solução aglutinante previamente preparada é adicionada à mistura em um tanque de agitação (Figura 3); sob agitação gradual, até incorporar umidade necessária ao processo. Após este procedimento, a mistura é transferida para um granulador cônico (Figura 3) onde será granulada utilizando uma malha de tamanho específico. Com isso, o material é transferido para uma estufa (Figura 3) no qual permanece durante horas sob aquecimento para secagem. O granulado seco retorna para o granulador cônico para calibração do tamanho de suas partículas utilizando malha de tamanho diferente da inicial. Após isto, é possível adicionar os últimos excipientes necessários utilizando um misturador em V.

Finalmente, a mistura está pronta para a compressão e pode ser comprimida nos equipamentos de compressão rotativa conforme as especificações do RFL.

Após a etapa da compressão, o comprimido normalmente seria revestido no equipamento de revestimento, passado para as embalagens primária e secundária, porém, por este ser um lote teste, tal etapa não foi realizada.

Figura 3 – Equipamentos utilizados na produção do hemifumarato de quetiapina no LAFEPE.



(A) Batedeira planetária industrial. (B) Tanque agitador industrial. (C) Estufa industrial. (D) Granulador cônico industrial. (E) Misturador em V industrial. (F) Compressora rotativa industrial.

Fonte: LAFEPE.

4. METODOLOGIA

4.1 Plano de amostragem

O plano de amostragem foi realizado com base na Norma Brasileira (NBR) 5426/1985 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), documento que descreve as normas para escolha do plano de amostragem.

Em reunião com a Coordenadoria de Boas Práticas de Fabricação (COBPF), definiu-se a seguinte faixa de velocidade de compressão: 40.000, 90.000, 140.000, 190.000 e 240.000 comprimidos por hora. Estas velocidades foram elencadas com base na experiência prévia com o processo produtivo da compressora Lawes, modelo L2000, que são operadas na compressão dos comprimidos de hemifumarato de quetiapina 100mg na faixa de força entre 90 e 95 N e na faixa de velocidade entre 600 e 800 RPM. Também foram levados em consideração fatores como a capacidade produtiva máxima da compressora Romaco Kilian, modelo S370 Prime, as possíveis variações de aspecto do insumo e do granulado (desde que aprovado nas etapas anteriores), o tamanho do lote e tempo adequado para controle em processo visando futura verificação continuada. Estipulou-se que 10 minutos em cada velocidade seja suficiente para avaliar o comportamento do equipamento sob tais condições.

Diante das velocidades de compressão que serão testadas e o tempo médio de 10 minutos para cada uma, espera-se que total de 116.667 comprimidos sejam produzidos, logo, a população amostrada se enquadra na penúltima faixa da tabela de codificação de amostragem (Anexo A). Pelo fato de que as amostras produzidas serão destruídas ou descartadas ao final deste estudo, a norma diz que se deve considerar como nível de inspeção especial (Anexo A). Finalmente, o nível de inspeção foi selecionado como S3 pelo farmacêutico responsável pelo COPED (Coordenadoria de Pesquisa e Desenvolvimento). Dessa forma, pode-se caracterizando o estudo como nível S3, código G (Anexo A).

O nível de qualidade aceitável (NQA) corresponde ao número máximo de comprimidos defeituosos a cada 100 unidades produzidas (ABNT, 1985). Para o cálculo deste, há uma equação na NBR 5426/1985:

NQA = número de unidades defeituosas X 100/número de unidades inspecionadas
(Eq. 1)

Neste caso, o número de unidades defeituosas aceitas pelo LAFEPE é igual a 1, porém de acordo com o cálculo utilizando o número de unidades inspecionadas (116.667 comprimidos) obtemos um NQA de 2,5.

Por se tratar de um plano de amostragem simples normal utiliza-se uma segunda tabela da NBR (Anexo B) e percebe-se que com os parâmetros deste estudo (nível S3, código G, com NQA 2,5), serão retiradas 32 amostras e, no máximo, duas amostras podem apresentar defeitos e, caso 3 amostras apresentem defeitos, o lote teste será rejeitado.

Abaixo será apresentado o plano de amostragem e os respectivos critérios de aceitação (tabela 1).

Tabela 1 - Plano de amostragem e os respectivos critérios de aceitação da etapa de compressão do hemifumarato de quetiapina 100 mg empregando um equipamento de compressão rotativa da marca Romaco Kilian modelo S370 Prime.

Etapa do processo	Equipamento	Amostragem	Análises	Crítérios de Aceitação
Compressão	Compressora rotativa da marca Romaco Kilian modelo S370 Prime	Coletar 32 comprimidos para cada uma das 5 velocidades (160 ao todo) cerca de 10 minutos após o ajuste de cada uma das velocidades de compressão	Peso Médio	250 mg \pm 5% (237,5 a 262,5 mg)
			Dureza	50 a 100 N
			Friabilidade	Até 0,7% e, no máximo, dois comprimidos apresentando defeito
			Desintegração	Até 15 minutos em H ₂ O a 37°C

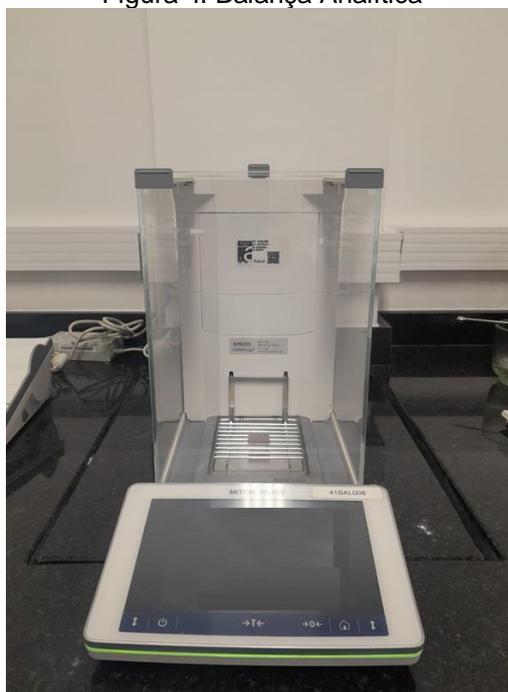
As velocidades foram mantidas por cerca de 10 minutos onde, no minuto final, 160 comprimidos (32 comprimidos em cada uma das 5 velocidades diferentes) foram coletados para realização imediata dos atributos críticos de qualidade: peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. É válido destacar que as coletas em cada velocidade foram feitas de forma aleatória para garantir que os 32 comprimidos sejam representativos de todo o período de 10 minutos de compressão sob aqueles parâmetros. Ao final de cada velocidade, os operadores faziam um ajuste fino do volume de enchimento interno do compressor a fim de manter as faixas do parâmetro da pressão principal (PP) ou força de compressão. Uma vez que eram ratificados os novos valores de peso médio e dureza, o cronômetro era acionado.

4.2 Ensaio

Foram selecionados como atributos críticos de qualidade: dureza, friabilidade, desintegração e peso médio. Conforme plano de amostragem (item 5.1), 32 amostras foram utilizadas para cada um dos testes realizados. Os ensaios foram realizados conforme preconiza a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição – volume 1, com alteração apenas do número de amostras.

Dessa forma, o teste de peso médio foi realizado com os 32 comprimidos amostrais de cada uma das velocidades. Esses comprimidos foram pesados individualmente em balanças analíticas (Figura 4) e, com isso, foi possível calcular o peso médio dos comprimidos produzidos em cada uma das velocidades.

Figura 4. Balança Analítica

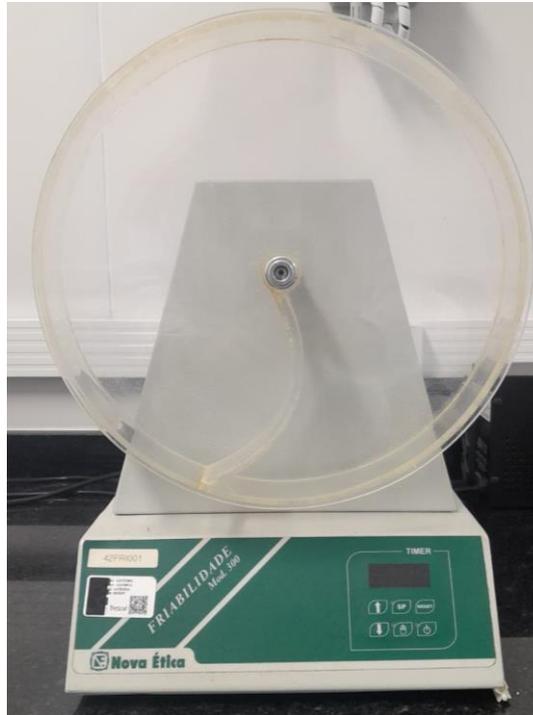


Fonte: Autor

O ensaio de friabilidade foi realizado a partir da pesagem coletivamente dos 32 comprimidos de cada velocidade de compressão. Os comprimidos foram colocados em um tambor de friabilidade - ou friabilômetro – (Figura 5), que foi então girado a uma velocidade de 25 rpm durante 4 minutos, correspondendo a 100 rotações. Após o giro, os comprimidos limpos com um pincel para retirar qualquer poeira solta, e eles foram pesados coletivamente novamente. A perda de peso foi calculada como uma porcentagem do peso inicial a partir da equação:

Friabilidade = (Peso coletivo inicial - Peso coletivo final) / Peso inicial x 100 (Eq. 2)

Figura 5. Friabilômetro



Fonte: Autor

O ensaio de dureza foi feito com cada um dos 32 comprimidos de cada velocidade. Dessa forma, os comprimidos foram colocados individualmente em um testador de dureza – ou durômetro- (Figura 6), onde uma força foi aplicada até que ocorresse a ruptura definida no comprimido. Os valores de dureza foram registrados para cada comprimido.

Figura 6. Durômetro



Fonte: Autor

O ensaio de desintegração foi realizado com cada um dos 32 comprimidos de cada velocidade. As amostras foram colocadas individualmente em cada um dos tubos do cesto do aparelho de desintegração – ou desintegrador- (Figura 7). Como cada cesto do desintegrador suporta apenas 6 comprimidos, foram realizadas 6 desintegrações para cada velocidade, de forma que as 5 primeiras utilizaram a cesta completa com 6 comprimidos, e o último teste utilizou a cesta com apenas 2 comprimidos (totalizando os 32 comprimidos de cada velocidade de compressão). Após iniciar o aparelho, as cestas iniciaram movimento de subida e descida de forma que os comprimidos foram submetidos à ação de um líquido de desintegração, que neste caso foi água purificada, mantido a temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. O tempo decorrido para que todos os comprimidos se desintegrassem completamente foi registrado.

Figura 7. Desintegrador



Fonte: Autor

Considerando o número máximo de unidades defeituosas definidas pelo estudo como 2 amostras, espera-se que, no máximo: apenas 2 amostras apresentem dureza fora da especificação (50 a 100 N); apenas 2 comprimidos apresentem quebra durante a friabilidade; apenas 2 comprimidos desintegram em tempo maior que 15 minutos

e/ou apenas 2 comprimidos apresentem peso médio fora da especificação (237,5 a 262,5 mg).

4.3 Acondicionamento das amostras

As amostras foram retiradas da bombona de plástico na qual estão contidos os comprimidos e foram acondicionadas em caixas plásticas etiquetadas para posterior controle em processo.

4.4 Análise estatística

Ao final, todos os dados coletados foram tabelados, plotados e tratados estatisticamente a partir do cálculo da média aritmética e desvio padrão no software Microsoft Excel.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Parâmetros do equipamento de compressão rotativa

Os valores nominais (programado no equipamento) e reais (verificados durante o processo) dos parâmetros observados na compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg nas velocidades 240.000, 190.000, 140.000, 90.000 e 40.000 comprimidos/h estão dispostos na tabela 2.

Tabela 2 - Condições de valores nominal e real dos parâmetros da máquina a cada velocidade de compressão do hemifumarato de quetiapina 100 mg.

PARÂMETROS DA MÁQUINA									
VELOCIDADE (comprimidos/h)		Pressão Principal (PP) (KN)		Profundidade de enchimento da seção interna do compressor (mm)		Altura da seção interna do compressor (mm)		Rotação (rpm)	
VN	VR	VN	VR	VN	VR	VN	VR	VN	VM
240.000	246.700	16,41	16,41	6,95	7,09	1,29	1,29	129	250
190.000	195.400	14,67	14,46	6,44	6,50	1,33	1,34	102	125
140.000	144.100	12,96	12,98	6,43	6,40	1,42	1,42	75	125
90.000	92.800	10,58	10,54	6,31	6,29	1,49	1,49	48	125
40.000	41.300	9,89	9,79	6,25	6,26	1,49	1,49	22	125

*Legenda: VN = valor nominal; VR = valor real; VM = velocidade máxima

É válido destacar que os parâmetros “profundidade de enchimento da seção interna do compressor” e “altura da seção interna do compressor” são parâmetros importantes na eficiência energética de compressoras rotativas, pois afeta a eficácia do processo de compressão e, conseqüentemente, a eficiência do equipamento. Ambos os parâmetros influenciam a velocidade do fluxo de gases e a pressão no compressor, o que, por sua vez, afeta a eficiência do equipamento (VITTORINI; BIANCHI; CIPOLLONE, 2015).

Esses valores são de crucial importância para estabelecer os parâmetros de confiança do novo equipamento de compressão rotativa, de forma que, também seja estabelecido um controle para esses valores, resultando em uma maior reprodutibilidade dos produtos comprimidos.

5.2 Atributos críticos de qualidade

As médias e os respectivos desvios padrão e coeficientes de variação (CV%) dos ACQ estão sumarizados na tabela 3. Nenhuma amostra apresentou valores fora dos limites preconizados no Registro de Fabricação de Lote (RFL) para todos os ACQ, portanto, todas foram aceitas.

Tabela 3 - Médias, desvios padrão e coeficiente de variação dos atributos críticos de qualidade (ACQ) realizados no controle em processo da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg no equipamento de compressão rotativa da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, nas velocidades entre 40.000 e 240.000 comprimidos/hora.

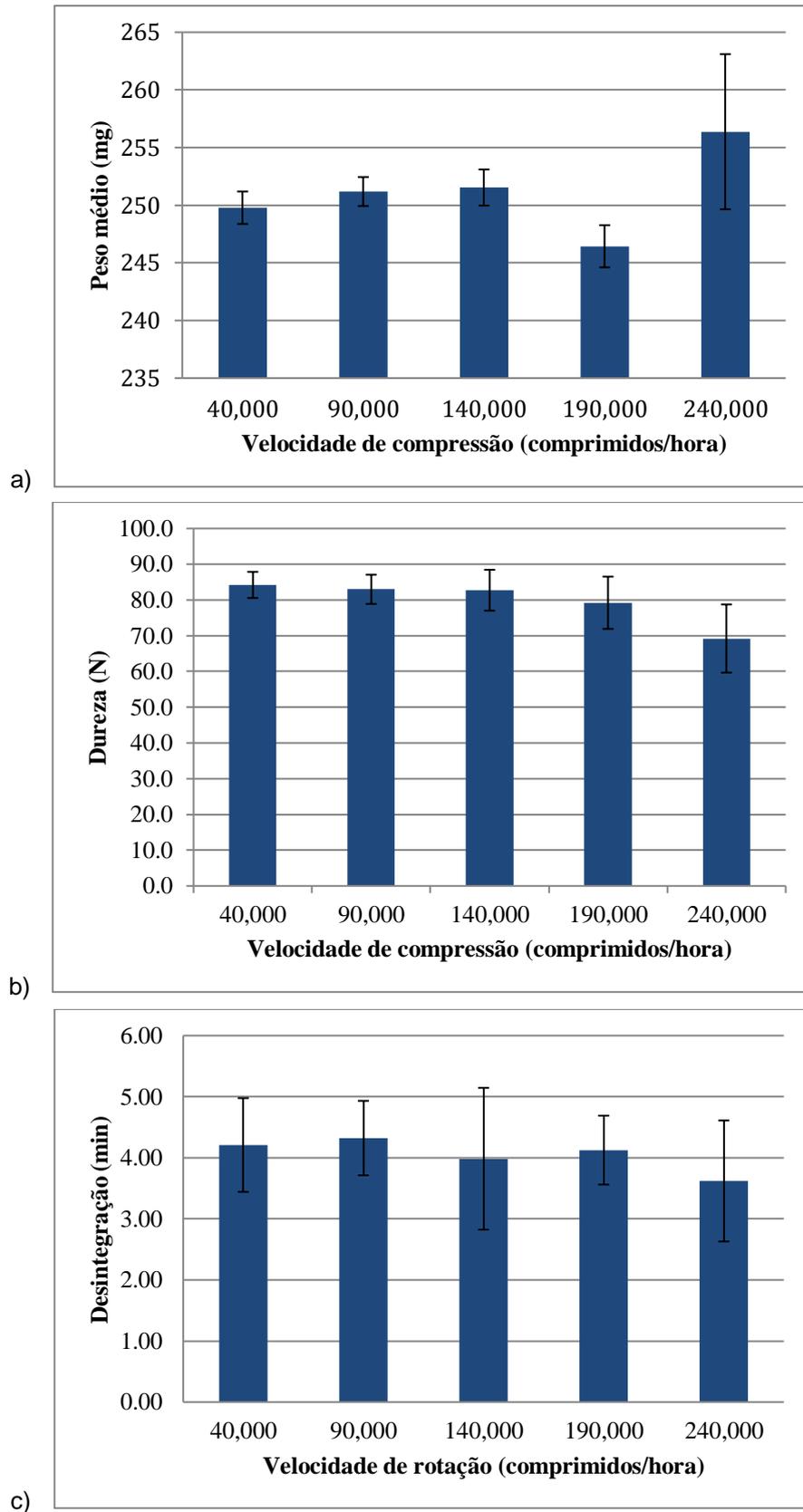
ACQ	VELOCIDADE DE ROTAÇÃO (comprimidos/hora)					CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO
	40.000	90.000	140.000	190.000	240.000	
Peso médio (mg)	250,00 ± 1,41 (CV%=0,56%)	251,00 ± 1,26 (CV%=0,50%)	252,00 ± 2,22 (CV%=0,62%)	246,00 ± 1,83 (CV%=0,74%)	256,00 ± 6,73 (CV%=2,62%)	250 mg ± 5% (237,5 a 262,5 mg)
Dureza (N)	84,20 ± 3,66 (CV%=4,34%)	83,00 ± 4,08 (CV%=4,92%)	82,70 ± 5,73 (CV%=6,92%)	79,20 ± 7,31 (CV%=9,23%)	69,2 ± 9,54 (CV%=13,78%)	Entre 50 e 100 N
Friabilidade (%)	0,04	0,15	0,04	0,03	0,40	Até 0,7% e, no máximo, dois comprimidos apresentando defeitos
	Média: 0,13 ± 0,16 (CV%=122,88)					
Desintegração (min)	4'21" ± 1,17 (CV%=18,24%)	4'32" ± 1,01 (CV%=14,11%)	4'38" ± 1,54 (CV%=29,14%)	4'13" ± 0,56 (CV%=13,68%)	4'02" ± 1,39 (CV%=27,37%)	Até 15 minutos

CV%: coeficiente de variação

A representação gráfica dos atributos críticos de qualidade está descrita na figura 8. (expresso na tabela 3).

Figura 8. Representação gráfica dos atributos críticos de qualidade realizados no controle em processo da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg no equipamento de compressão

rotativa da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, nas velocidades entre 40.000 e 240.000 comprimidos/hora. a) Peso médio; b) Dureza; c) Desintegração.

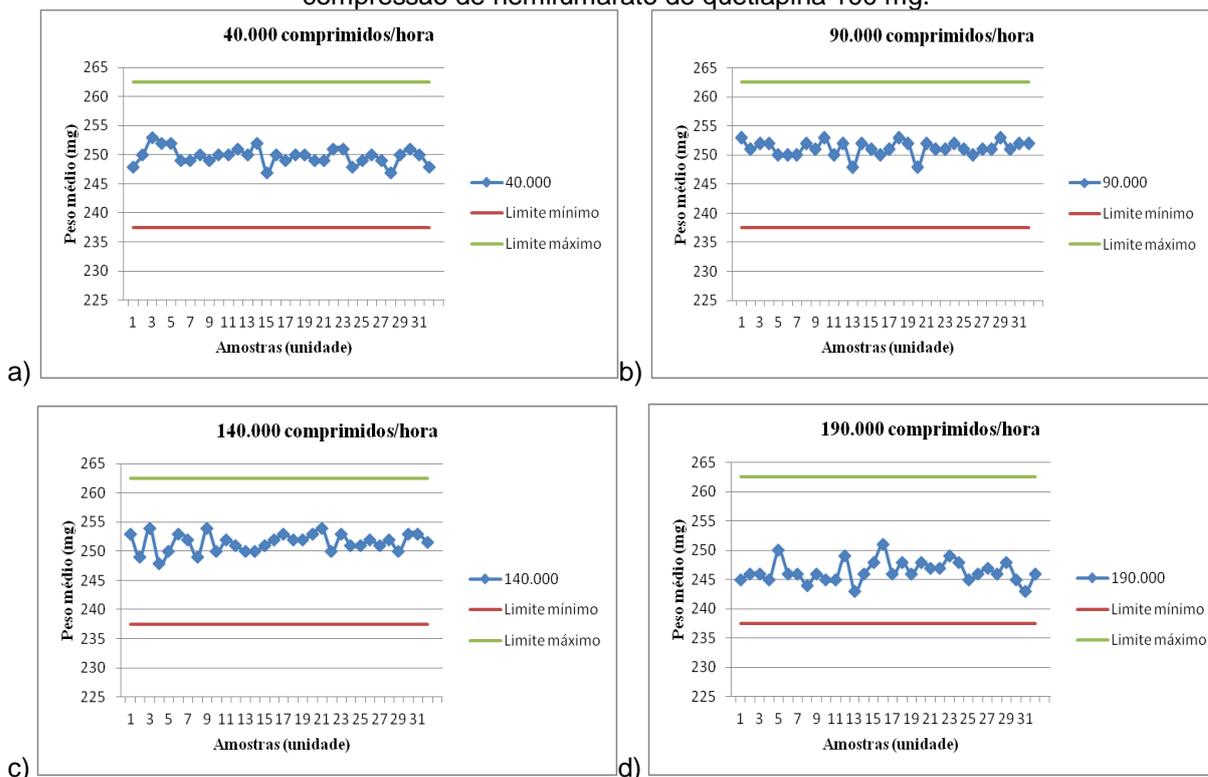


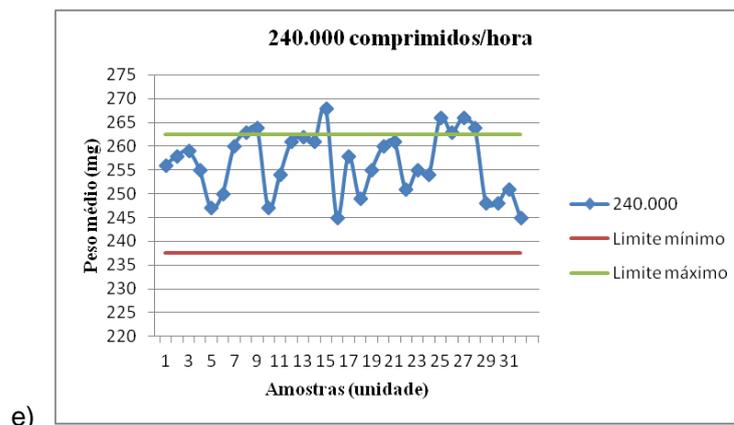
Visando analisar a distribuição das amostras em cada uma das velocidades, foi plotado um gráfico da variação de todas as amostras por velocidade testada e por ensaio, bem como foi calculada a amplitude desses dados, a fim de inferir em qual das velocidades se tem um processo mais controlado.

5.2.1 Peso médio

Foi observada baixa variação entre as velocidades de 40.000 a 190.000 comprimidos/h, e baixa amplitude dos resultados (entre 6 e 8). Em contrapartida, à 240.000 comprimidos/h os resultados apresentaram maior desvio padrão, bem como maior amplitude (23). Além disso, 6 amostras apresentaram-se fora dos limites de especificação, logo, esta velocidade foi rejeitada e não será utilizada em futuras compressões, tanto na validação de processo quanto na produção de lotes comerciais. (figura 9).

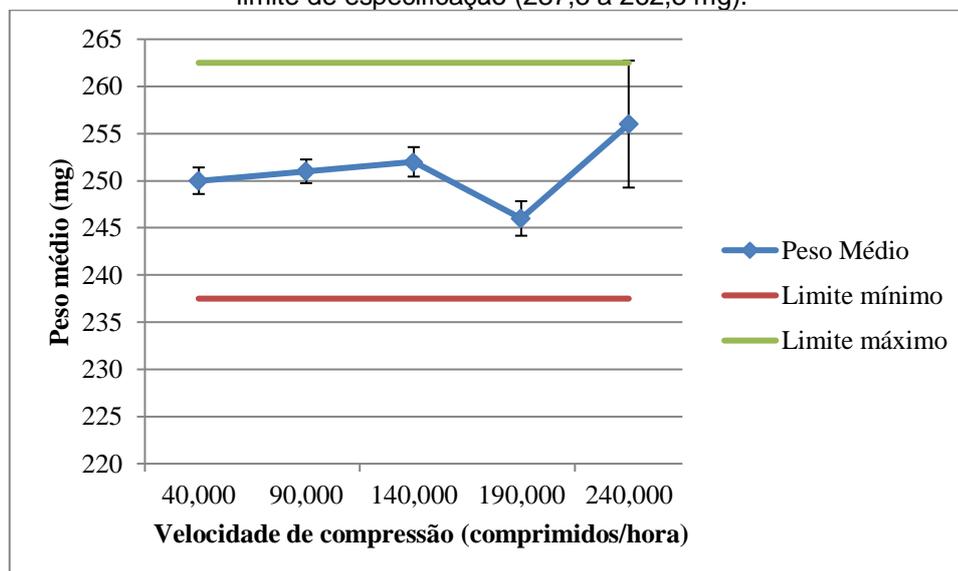
Figura 9 - Representação gráfica da variação do peso médio em cada uma das velocidades testadas: a) 40.000, b) 90.000, c) 140.000, d) 190.000 e e) 240.000 comprimidos/hora no estudo técnico da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg.





Quanto aos valores médios do ACQ peso médio, em específico, todos os resultados dos ensaios apresentaram baixo CV% e estavam dentro dos limites de especificação, exceto para a velocidade 240.000 comprimidos/h, como mencionado anteriormente, podendo ser observado pela ampla margem de erro (figura 10).

Figura 10 - Representação gráfica da média do peso médio vs. velocidade de produção dentro do limite de especificação (237,5 a 262,5 mg).

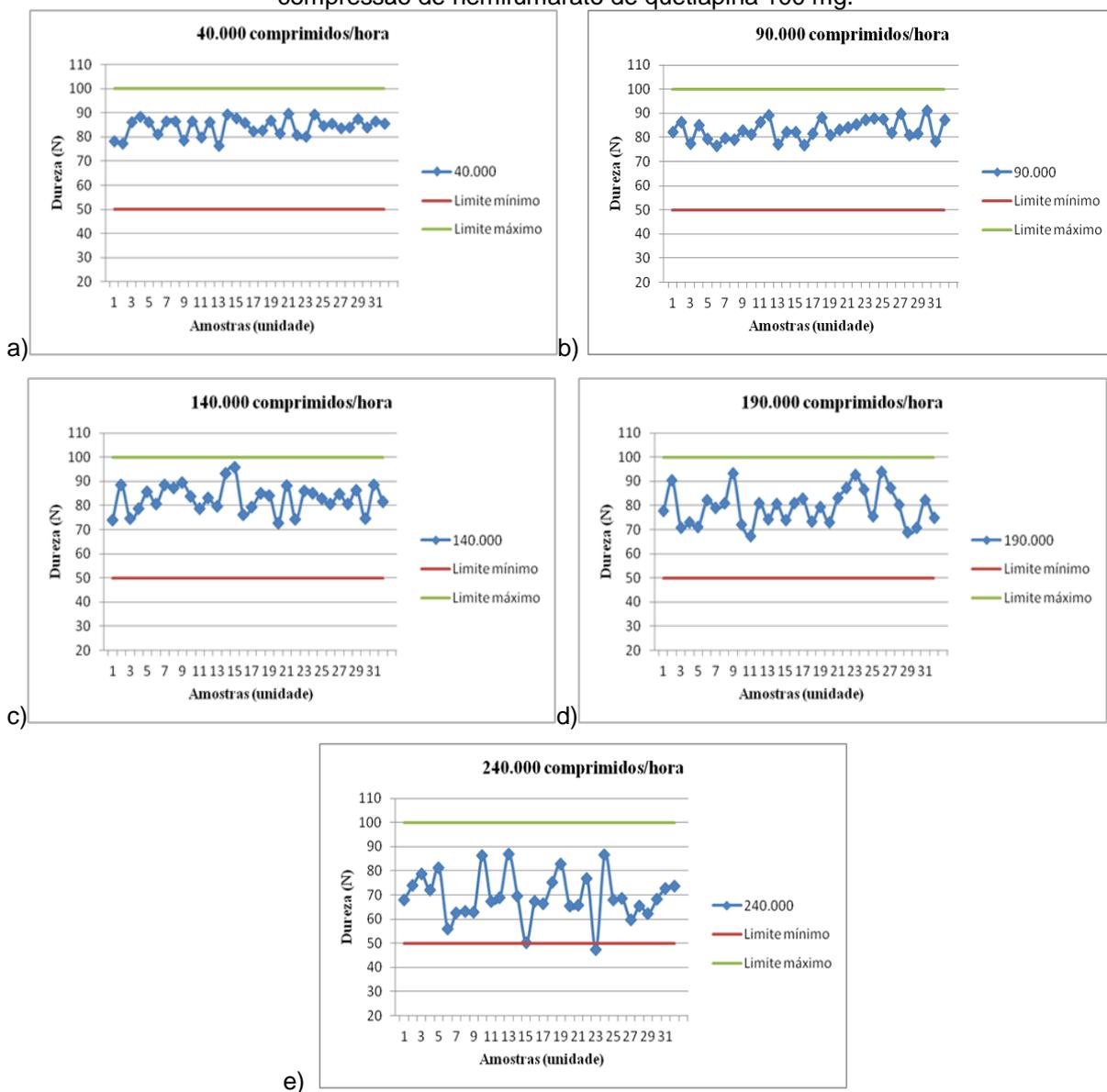


5.2.2 Dureza

O mesmo comportamento observado no peso médio também foi evidenciado para a dureza. Entre as velocidades de 40.000 a 190.000 comprimidos/h os valores se apresentaram dentro do limite de especificação, embora tenham apresentado maior amplitude (entre 13,2 e 26,4). Pode-se observar que, quanto maior a velocidade de produção, maior a amplitude e variação dos resultados de dureza. Em

contrapartida, à 240.000 comprimidos/h os valores apresentaram alta amplitude (39,5), bem como 2 pontos apresentaram dureza abaixo do limite mínimo, condição drástica para o caso de comprimidos que serão revestidos (figura 11).

Figura 11 - Representação gráfica da variação da dureza em cada uma das velocidades testadas: a) 40.000, b) 90.000, c) 140.000, d) 190.000 e e) 240.000 comprimidos/hora no estudo técnico da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg.

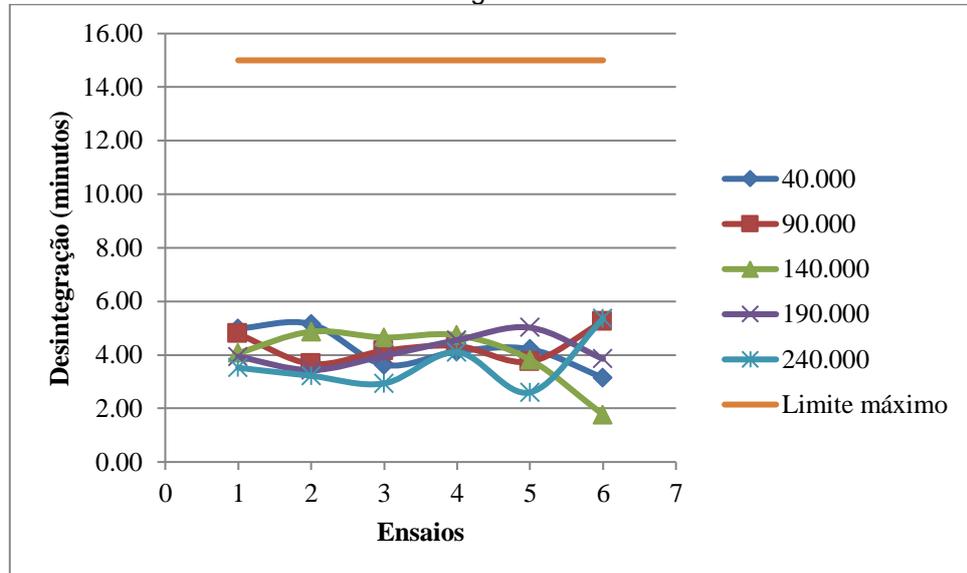


5.2.3 Desintegração

Para cada uma das velocidades de rotação, foram realizados 6 ensaios (5 deles com 6 comprimidos e o último ensaio com apenas 2). Todos os resultados obtiveram

uma variação semelhante entre si (abaixo de 6 minutos), por isso, é possível representá-las em um único gráfico (figura 12).

Figura 12 - Representação gráfica da variação da desintegração nas velocidades de rotação testadas: 40.000 a 240.000 comprimidos/hora no estudo técnico da compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg.



6. CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos com a realização do estudo técnico pré-validação, é possível ratificar que, de fato, os equipamentos de compressão rotativa da marca Romaco Kilian, modelo S370 Prime, podem ser submetidas ao estudo de validação e, se aprovado, incluídas no processo de compressão de hemifumarato de quetiapina 100 mg, dado o grau de similaridade, verificado pelos resultados dentro da faixa de aceitação, entre esses equipamentos e aqueles anteriormente usados na rotina da produção.

Considerando que menores variabilidade nos parâmetros críticos foram obtidos para as menores velocidades de compressão, a faixa entre 40.000 e 190.000 comprimidos/hora foi sugerida para o estudo de validação do hemifumarato de quetiapina 100 mg.

A partir dos dados preliminares obtidos nesse estudo de pré-validação será possível realizar futuramente um estudo de validação de processo de forma mais assertiva, ágil e menos dispendiosa para o LAFEPE. Com isso, foi possível demonstrar, de forma prática, a utilidade e importância de um estudo técnico pré-validação dentro de uma indústria farmacêutica.

Portanto, pode-se inferir que o estudo prévio à validação cumpriu seus objetivos e prospecta-se que a validação de processo do hemifumarato de quetiapina 100 mg seja realizada, em breve, conforme os parâmetros sugeridos.

7. REFERÊNCIAS

ABNT. Norma Brasileira - Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos **NBR 5426/1985**. Associação Brasileira de Normas Técnicas, RJ, 13 de mai. 1985.

BOFF, Vinícius André; BAZZO, Giovana Carolina. Validação de processos produtivos na indústria farmacêutica: breve histórico e aspectos atuais. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 489-501, 3 abr. 2024. Conselho Federal de Farmacia.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução normativa nº 138/2022**, de 31 de março de 2022, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 de mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da diretoria colegiada nº 658**, de 30 de março de 2022, dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica Nº 333**, de 27 de julho de 2013, Princípio Ativo: quetiapina. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 de jul. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2079**, de 01 de setembro de 2011, Estabelece processo de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde do medicamento quetiapina 25mg, 100mg e 200mg, comprimido, do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 01 de set. 2011.

CAIXETA, Leonardo et al. A quetiapina: 3 medicamentos em uma única molécula. **Debates em Psiquiatria**, [S.L.], v. 13, p. 1-20, 30 dez. 2023.

CAMARGO. Compressora de comprimidos rotativa Lawes 2000. 2024. Disponível em: <https://www.camargoindustrial.com.br>. Acesso em: 12 de mar. de 2024.

CAROFF, Stanley N.; CAMPBELL, E. Cabrina. Drug-Induced Extrapiramidal Syndromes. **Psychiatric Clinics Of North America**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 391-411, set. 2016.

EXLER, R. B.; DE LIMA, C. J. B. Controle Estatístico de Processos (CEP): uma ferramenta para melhoria da qualidade. **Revista de Administração e Contabilidade da FAT**, v. 4, n. 3, p. 78-92, 2017.

FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e comprimidos revestidos**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 9. 2020.

IGNÁCIO, Zuleide Maria et al. The use of quetiapine in the treatment of major depressive disorder: evidence from clinical and experimental studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 86, p. 36-50, mar. 2018.

LAFEPE. LAFEPE Medicamentos, 2016. Insitucional. Disponível em: <https://www.lafepe.pe.gov.br/institucional>. Acesso em: 05 de jun. de 2024.

LAMOLHA, Marco Aurélio; SERRA, Cristina Helena dos Reis. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.L.], v. 43, n. 3, p. 435-446, set. 2007.

LIMA, L. G. **Utilização do controle estatístico de processo (CEP) para otimizar e validar o processo na produção de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos)**. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – UFPE, Recife, 2007.

NEMEROFF, C. B. et al. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 63, Suppl. 13, p. 5-11, 2002.

OMS, Organização Mundial da Saúde. 2022 World Health Mental Report. 2022. **World Health Organization**. Disponível em <https://www.who.int>.

OLIVEIRA, Irismar R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 38-40, maio 2000.

RIEDEL, Michael et al. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. **Neuropsychiatric Disease And Treatment**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 219-235, abr. 2007.

ROMACO. S 370 Prime rotary tablet press. 2024. Disponível em: <https://www.romaco.com>. Acesso em: 12 de mar. de 2024.

ROMACO. Tablet check unit. 2024. Disponível em: <https://www.romaco.com>. Acesso em: 12 de mar. de 2024.

SILVA, Yorhana de Azevedo. **Comparação entre técnicas de granulação via úmida: leito fluidizado x alto cisalhamento**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2019.

SODEIFIAN, Gholamhossein *et al.* Solubility of Quetiapine hemifumarate (antipsychotic drug) in supercritical carbon dioxide: experimental, modeling and

hansen solubility parameter application. **Fluid Phase Equilibria**, [S.L.], v. 537, [s.p.], jun. 2021.

STAHL, Stephen M. **Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide**. New York: Cambridge University Press, 2005.

SUBRINHO, Fernanda Lima. **ESTUDO PRÉVIO PARA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA: padronização de procedimentos operacionais padrão e adequação de metodologia analítica para quantificação de resíduos de zidovudina**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

VITTORINI, Diego; BIANCHI, Giuseppe; CIPOLLONE, Roberto. Energy Saving Potential in Existing Volumetric Rotary Compressors. **Energy Procedia**, [S.L.], v. 81, p. 1121-1130, dez. 2015.

ZHUO, Chuanjun et al. Molecular mechanisms of quetiapine bidirectional regulation of bipolar depression and mania based on network pharmacology and molecular docking: evidence from computational biology. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 2, n. 7, p. 65-21, mar. 2024.

ANEXO A – TABELA DE CODIFICAÇÃO DE AMOSTRAGEM NBR 526/1985

Tamanho do lote			Níveis especiais de inspeção				Níveis gerais de inspeção		
			S1	S2	S3	S4	I	II	III
2	a	8	A	A	A	A	A	B	
9		15	A	A	A	A	B	C	
16		25	A	A	B	B	C	D	
26		50	A	B	B	C	D	E	
51		90	B	B	C	C	E	F	
91		150	B	B	C	D	F	G	
151		280	B	C	D	E	G	H	
281		500	B	C	D	E	H	J	
501		1200	C	C	E	F	J	K	
1201		3200	C	D	E	G	K	L	
3201		10000	C	D	F	G	L	M	
10001		35000	C	D	F	H	M	N	
35001		150000	D	E	G	J	N	P	
150001		500000	D	E	G	J	P	Q	
Acima de 500001			D	E	H	K	Q	R	

Fonte: NBR 5426/1985 ABNT (1985).

ANEXO B – PLANO DE AMOSTRAGEM SIMPLES NORMAL

Tabela 2 - Plano de amostragem simples - Normal

Código de amostras	Tamanho da amostra	NOA																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
A	2	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
B	3	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
C	5	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
D	8	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
E	13	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
F	20	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
G	32	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
H	50	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
J	80	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
K	125	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
L	200	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
M	315	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
N	500	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
P	800	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
Q	1250	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
R	2000	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re

- ↘ - Usar o primeiro plano abaixo da seta. Se a nova amostragem requerida for igual ou maior do que o número de peças constituintes do lote, inspecionar 100%.
- ↗ - Usar o primeiro plano acima da seta.
- Ac - Número de peças defeituosas (ou falhas) que ainda permite aceitar o lote.
- Re - Número de peças defeituosas (ou falhas) que implica a rejeição do lote.