

## PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS EM GRANDE VOLUME

### PRODUCTION OF INJECTABLE DRUGS IN LARGE VOLUME

Valquíria Correia de Lima <sup>1</sup>

Vanessa Cunha Taveira <sup>2</sup>

Resumo: Na produção de medicamentos injetáveis é de extrema importância a qualidade da água utilizada, e também a escolha do recipiente adequado para acondicioná-los. Os injetáveis devem chegar ao doente em condições de absoluta esterilidade, sendo esta a principal característica desses medicamentos. Essa esterilização é obtida através da aplicação de calor úmido. As Boas Práticas de Fabricação se fazem presentes na rotina de trabalho de uma indústria farmacêutica, em todas as etapas da produção de medicamentos, desde a purificação da água até o envase em frasco-bolsa ou bolsa flexível. É necessária uma maior atenção para a limpeza da área e dos equipamentos, que é parte fundamental para a garantia da qualidade do medicamento produzido.

Palavras-chave: Produção de medicamentos, Boas Práticas de Fabricação, Rotina de trabalho.

---

Abstract: Water quality is of utmost meaning in the production of injection remedy, and so is the selection of the appropriate recipient for packaging. Injection must get to patient under absolute conditions of sterility, as a major characteristic to such remedies. Sterility for this purpose is achieved through the application of damp heat. Good Manufacturing Practices are a must in the work routine of medicine industry along all steps of remedy production starting by water purification until bottling in bottle bag or flexible bag. Special attention is required at cleaning of workroom and equipment as fundamentals for quality of medicine production guarantee.

Key words: Medicine production, Good Manufacturing Practices, Work routine.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do 8º semestre do Curso de Graduação em Farmácia, Centro Universitário UNIEURO. E-mail: [val.ueg@ig.com.br](mailto:val.ueg@ig.com.br)

<sup>2</sup> Mestre em Nutrição Humana, UnB. Docente do Centro Universitário Unieuro e Anhaguera. E-mail: [vanessactaveira@gmail.com](mailto:vanessactaveira@gmail.com)

## 1 INTRODUÇÃO

As indústrias farmacêuticas surgiram no final do século 19 e no início do século 20, com a missão de produzir medicamentos, com inovação e desenvolver terapêuticas que respondam às necessidades de tratamento de diversas patologias. Tem como atividade, pesquisar, desenvolver, comercializar e distribuir, onde possa contribuir com a melhoria da saúde e qualidade de vida das populações. Para isto, defende elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos (TAKAHASHI, 2005).

Desde a década de 70, a indústria farmacêutica brasileira representa 80% do mercado nacional. Em geral, as indústrias se especializam em classes terapêuticas devido à variedade, complexidade e às peculiaridades de cada segmento do mercado. A competição da indústria farmacêutica se diferencia no produto, desde a busca e seleção de novos princípios ativos e até mesmo por interações com outras substâncias, destacando sempre a qualidade dos produtos desenvolvidos (GADELHA, 2003).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Ministério da Saúde (MS) legislam e fiscalizam sobre as atividades inerentes a indústria farmacêutica, onde atua o profissional farmacêutico, sendo a ele atribuídas funções que englobam desde a compra de matérias-primas para a produção de medicamentos até a etapa final de embalagens e expedição dos produtos fabricados, dentre as áreas da cadeia de produção, existem também os setores de garantia da qualidade, supervisão de produção, desenvolvimento de novos produtos, farmacovigilância, além de outras atribuições que envolvem o profissional farmacêutico na produção industrial de medicamentos (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2010).

As etapas da cadeia produtiva iniciam-se desde a fabricação com a adição do princípio ativo, adição de outros insumos, material de acondicionamento e embalagem. Os medicamentos podem ser classificados em líquidos e sólidos, podendo ser disponibilizados comercialmente em diversas apresentações, de acordo com a dosagem ou quantidade necessária ao tratamento (MESQUITA e SANTORO, 2004).

Como afirma Oliveira (2006), medicamento não é um produto qualquer: pode aliviar dor e até salvar vidas, é também um produto que envolve diferentes fases no processo de produção e comercialização, para que o produto chegue ao consumidor, é necessário realizar pesquisas, desenvolver formulações com vistas à produção em escala industrial e alcançar o processamento final.

Medicamentos injetáveis são preparações estéreis, apirogênicas, livre de material particulado, pressão osmótica próxima à do plasma e é imprescindível o controle desses parâmetros, visto que esses produtos são destinados à administração parenteral. Devem ser isotônicas, ter pH próximo de neutro em veículo aquoso (soluções, dispersões coloidais, suspensões e emulsões), em veículo oleoso deverá ser preparado com óleo isento de acidez (MONTEIRO, 2005; PRISTA, 2003).

A história das Soluções Parenterais teve início em 1616, quando o médico inglês William Harvey tornou pública sua descoberta sobre a circulação sanguínea, assim como os detalhes do sistema circulatório do sangue ao ser bombeado por todo o corpo pelo coração (HARVEY, 1628).

A administração parenteral pode ser executada por vias como intravenosa (IV), subcutânea (SC), intradérmica e intramuscular (IM). A natureza do produto determina a via de administração específica que pode ser empregada. De modo geral, a via de administração parenteral é utilizada quando se deseja a rápida ação do medicamento, como situações de emergência, quando não há a cooperação do paciente, inconsciente ou impossibilitado de aceitar ou tolerar outros medicamentos pela via oral, ou quando o próprio medicamento não é eficaz por meio de outras vias (ANSEL, 2000).

De acordo com Gennaro (2000), a preparação de um medicamento para uso parenteral depende da natureza do fármaco, com relação a suas características físicas e químicas, e também de determinadas considerações terapêuticas. O preparo de produtos parenterais pode ser dividido em categorias de pequena ou grande escala, onde centenas de milhares de unidades podem constituir um lote do produto. A produção em grande escala é típica da indústria farmacêutica, onde a maioria dos produtos parenterais comercializados hoje em dia são produzidos.

Segundo a ANVISA (2010), para assegurar que os produtos serão fabricados e controlados com padrões de qualidade apropriados para uso pretendido e requerido, as indústrias farmacêuticas fazem uso das BPFs, determinam que todos os processos de fabricação devam ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos.

O conjunto de normas obrigatórias descritas pelas BPFs para medicamentos e produtos afins, surgiu nos EUA em 1902, e serviram de base para as normas adotadas por quase todos os países. O cumprimento tem como objetivo diminuir os riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica. Atualmente existe uma maior exigência por parte dos órgãos

fiscalizadores, que garantem produtos de qualidade que servirão para restabelecer a saúde da população (GIL, 2007).

A RDC nº. 17, de 16 de abril de 2010 determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das BPFs de Medicamentos, com o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das BPFs de uso humano durante as inspeções sanitárias (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2010).

O presente trabalho tem como objetivo acompanhar o processo de produção de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) e verificar se todas as etapas do processo seguem as BPFs, para garantir a qualidade do produto a ser produzido, certificando que os mesmos irão manter as características dentro dos padrões estabelecidos.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, do tipo estudo de caso que propõe a acompanhar etapas da produção industrial de SPGV da empresa Halex Istar Indústria Farmacêutica. Segue descrito em etapas:

- Detalhar o cumprimento de todas as operações e determinações contidas nos Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) das áreas de produção, bem como na Fórmula Mestre (documento que especificam matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias, instruções sobre o processamento e controles em processo), e Ficha Técnica de Fabricação (FTF - documento de referência para a produção de um lote de medicamento que contemple as informações da fórmula mestre), os resultados obtidos foram comparados, a fim de comprovar a robustez e uniformidade das operações de fabricação e formulação.

- Acompanhar vários lotes de SPGV, acondicionadas em bolsas plásticas flexíveis. Com apresentações de 100mL, 250mL, 500mL e 1000mL. E vários produtos, como: Hifloxan (ciprofloxacino), Hiconazol (fluconazol), Levaflox (levafloxacino), Hibutan (cloridrato de dobutamina), Polisocel (solução de gelatina 3,5%), Plasmin (hidroxietilaminado), Cymevir (ganciclovir), Solução de Glicose (05%, 10%), Solução de Cloreto de Sódio (0,9%), Solução de Ringer com Lactato e Ringer Simples, Solução Glicofisiológica Isotônica.

- Observar, toda etapa da produção, como: planejamento da produção; solicitação de matéria-prima e embalagem; pesagem; recebimento e conferência do material; preparação do ambiente; liberação do controle de qualidade; manipulação; filtração; envase; esterilização; embalagem final; armazenamento.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A preparação de um produto parenteral pode ser considerada como abrangendo quatro áreas gerais: 1. aquisição e acumulação numa área de depósito até liberação para a produção; 2. processamento da forma farmacêutica em ambiente adequadamente projetado e operado; 3. embalagem e identificação numa área de quarentena para garantir a integridade e o acabamento do produto; 4. controle de qualidade do produto ao longo de todo o processo (MONTEIRO, 2005).

Para preparação de produtos parenterais as indústrias farmacêuticas fazem uso de BPFs, que para serem atingidas é necessário um esforço crescente por parte das indústrias farmacêuticas que devem evoluir com os novos desenvolvimentos tecnológicos e novos entendimentos dos princípios já existentes. Com isso a indústria farmacêutica demonstrou iniciativa e inovação no extenso desenvolvimento tecnológico e melhoria na qualidade, segurança e eficácia das formas farmacêuticas parenterais nos últimos anos, por exemplo, desenvolvimentos na esterilização por filtração, tecnologia de processamento asséptico e controle de matérias em partículas (GENNARO, 2000).

A aquisição limita-se a selecionar e testar de acordo com as especificações dos ingredientes de matéria-prima e os recipientes para os invólucros primários e secundários. O processamento inclui limpar os recipientes e equipamentos para validar especificações, manipular a solução, filtrar a solução, higienizar ou esterilizar os recipientes e equipamentos, colocar as quantidades medidas do produto dentro de recipientes estéreis e, finalmente, seu fechamento. A embalagem consiste normalmente em rotular e guardar em caixas os recipientes primários cheios e fechados. O controle de qualidade se inicia com os suprimentos que chegam, assegurando-se de que as especificações foram atendidas. Cada produto desenvolvido atende as especificações exigidas em cada etapa. Finalmente, o departamento de controle de qualidade deve rever o histórico do lote e realizar testes de qualidade necessários a fim de liberar o produto para a distribuição para os usuários (ANSEL, 2000).

O veículo de maior importância e usado com mais frequência na preparação de produto parenteral é a Água para Injetáveis (Water For Injection - WFI), esta água pode ser

obtida por destilação ou por osmose reversa atendendo as especificações farmacopéicas (The United States Pharmacopoeial Convention - USP 30, 2007).

Como a maioria das soluções parenterais é bem diluída, o componente presente em maior proporção é o veículo. Um veículo normalmente não tem atividade terapêutica e não é tóxico, contudo, é de grande importância na formulação, visto que se apresenta aos tecidos corporais na forma do constituinte ativo para absorção. (LACHMAN, 2001).

### 3.1 Preparação da Água para Injetáveis (Water For Injection - WFI)

A água para uso farmacêutico exige tratamento de alta pureza para assegurar que não haja interferência de contaminantes que afetam a qualidade das formulações produzidas ou injetadas. Esta qualidade é alcançada por meio de apropriada seleção, instalação, validação e operação dos processos unitários de sua purificação, bem como dos sistemas de armazenagem e distribuição. De todos os processos o mais eficaz e utilizado na indústria farmacêutica é a osmose reversa, a tecnologia tem como objetivo de reduzir o consumo de água e energia e também o controle da poluição (MORETO, 1999; MACEDO, 2004).

O processo baseia-se no fenômeno natural de osmose, que consiste na passagem de água pura de uma solução salina diluída, para uma mais concentrada, através de uma membrana semipermeável, que separa as duas soluções. O fluxo de água ocorre até que seja atingido um equilíbrio, que é representado pela pressão osmótica de equilíbrio. Este processo remove material particulado, pirogênicos, microorganismos, material orgânico dissolvido e materiais insolúveis (GRELA, 2004).

A The United States Pharmacopoeial Convention - USP 30 (2007) permite que a água WFI seja armazenada a temperatura ambiente, mas por um período máximo de 24 horas, tal sistema exige sanitização frequente para minimizar o risco de microorganismos viáveis. Os tanques de armazenamento de aço inoxidável nesse tipo de sistema estão conectados a uma alça soldada que alimenta os diversos pontos com suprimento contínuo de água circulante. O material de construção dos tanques e das conexões geralmente é de aço inoxidável polido eletricamente com tubos soldados (The United States Pharmacopoeial Convention - USP 30, 2007).

Os padrões químicos e físicos para WFI são obtidos por meio dos testes de TOC (carbono orgânico total) com um limite de 500ppb, e condutividade, com um limite de 1,3 $\mu$ S/cm em 25 ou 1,1 $\mu$ S/cm em 20. O primeiro teste é um método instrumental capaz de

detectar todo o carbono orgânico presente e o último é um teste instrumental de três séries que mede a condutividade subscrita por partículas ionizadas relativa ao pH, as exigências biológicas são apresentadas em maiores do que 10 UFC/mL (unidades formadoras de colônias) e 0,25 unidade USP de endotoxina/mL. Os principais atributos físicos-químicos e microbiológicos são especificados tanto pela USP 30, como pela Farmacopéia quarta edição (COLE, 1998).

De acordo com as especificações da USP 30 (2007), as endotoxinas são ainda um excelente indicador de presença de biofilme nas instalações da produção de água WFI, são complexos com alto peso molecular associados à membrana externa de bactérias Gram (-), e é a principal fonte de pirogênio para a água de grau farmacêutico, servindo como parâmetro para a realização de ações corretivas. Um método muito disseminado quanto ao controle de endotoxinas é a ultrafiltração, que tem seu mecanismo fundamentado em limites de exclusão de peso molecular. O processo de purificação de água para produção de medicamentos injetáveis é ponto fundamental, visto que dela depende toda a qualidade do medicamento a ser produzido. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; HIR, 1997).

Inicialmente temos a água sendo obtida de poços artesianos que é trazida com o auxílio de bombas até a estação de purificação. Ao ser trazida dos poços artesianos, passa primeiro por um filtro de areia, que faz a filtração de partículas grandes. Em seguida é adicionado hipoclorito de sódio na concentração de 0,3 a 2,0 ppm, que tem ação bactericida, e essa vai para uma caixa d'água onde permanece por um tempo para esperar que se tenha a ação do hipoclorito de sódio adicionado. Depois essa água passa por três abrandadores catiônicos bivalentes, onde ficarão retidos todos os cátions bivalentes, principalmente íons de cálcio e magnésio. Agora passa por um filtro de bolsa de 5 $\mu$ , onde irá filtrar algumas impurezas, mas principalmente as resinas dos abrandadores que vão se desligando deles. Essas resinas (se passassem) poderiam influenciar na ultrafiltração que é a próxima etapa que pela qual a água irá passar. Essa ultrafiltração é o que há de mais moderno em filtração de água, nela ficarão retidos colóides, bactérias, vírus e outras matérias orgânicas.

Depois de todas essas etapas, a concentração do hipoclorito de sódio vai diminuindo, então ele é novamente adicionado à água, mas dessa vez em uma concentração de 2,0 a 2,7 ppm e encaminhada a um tanque de água rechlorada para que novamente espere até que o hipoclorito tenha sua ação bactericida garantida. Essa água, nesse momento, está a uma temperatura superior a 25 °C e, por isso, ela é passada por um trocador de calor que irá abaixar essa temperatura para aproximadamente 18 °C, para somente depois passá-la por um

filtro de 1 $\mu$ . Logo em seguida, será adicionado metabissulfito de sódio, que reagirá com o hipoclorito de sódio formando sal.

O cloro danifica a membrana utilizada na osmose reversa, e o sal formado é retido por essa membrana. À água é adicionado também hidróxido de cálcio para que possa reagir com CO<sub>2</sub>. O dióxido de carbono é a única molécula que a membrana da osmose reversa não consegue reter, e o seu excesso pode influenciar na condutividade da água. O sal formado é retido pela membrana da osmose reversa. Em seguida, a água passa por uma câmara de radiação ultravioleta que tem ação bactericida e também inativa o Cl<sub>2</sub> que por ventura tenha conseguido passar, para que somente depois, sob pressão, essa água passe pela etapa de osmose reversa, resultando em dois subprodutos: o concentrado e o permeado.

O concentrado é o rejeito, que é encaminhado para que possa ser utilizado nas tubulações de combate a incêndio da indústria. O permeado é o que segue o processo. Essa água é submetida novamente a uma pressão para que possa passar pela 2<sup>a</sup> osmose reversa, outra vez gerando dois subprodutos: o concentrado e o permeado. O concentrado dessa vez é retornado para o tanque de água rechlorada para que possa passar por todo o processo novamente. O permeado passa por uma câmara de radiação ultravioleta e, finalmente tem-se a água para injetáveis pronta para a produção de medicamentos. No tanque de armazenamento, a água é sempre recirculada com uma velocidade de 1 m/s para que, com isso, evite-se ao máximo a formação de biofilme na tubulação.

## 3.2 Planejamento de Produção

### 3.2.1 Recebimento de matéria-prima e material de embalagem no Almoxarifado Central

A entrada de materiais corresponde à primeira etapa do processo de recebimento, este local deve ser coberto para assegurar a adequada manutenção/conservação dos produtos recebidos e tem como objetivo a recepção dos veículos de transporte, realizar a verificação da documentação suporte do recebimento, encaminhá-los para a descarga e realizar o cadastramento dos dados no sistema. Na portaria da empresa é realizada a conferência primária da documentação, caso seja constatada alguma irregularidade com a nota fiscal e o material recebido, como compras não autorizadas, como compras em desacordo com a programação, deve se recusar o recebimento (CHING – 2008).



As aquisições cujas documentações no recebimento estejam de acordo com o planejamento da empresa têm sua entrada permitida e encaminhada para o almoxarifado. O cadastramento dos dados efetuados na recepção deverá constar as informações necessárias para a entrada dos materiais em estoque como: pendências com fornecedores, atualização de saldos e baixa dos processos de compra e informações para o controle da entrada de materiais.

No almoxarifado é realizada as conferências de volumes, comparando com a nota fiscal do fornecedor e com os registros de controles de compra. Realiza-se o posicionamento do veículo no local específico e exato da descarga e executa-se esta atividade utilizando os equipamento e materiais necessários para a descarga. Também na fase de entrada de matéria-prima são realizadas verificações quanto a avarias e volumes de matérias, podendo ocorrer a recusa do recebimento (RIMOLI, 2008).

A atividade é realizada por meio do controle do processo de recebimento, pela confirmação qualitativa e quantitativa, por meio do laudo de inspeção técnica e comparação das quantidades conferidas com as faturadas, decidindo se aceitará ou recusará a compra. A regularização será feita utilizando-se de documento durante o sistema de recebimento.

Caso não seja constatada nenhuma irregularidade, os materiais serão encaminhados ao almoxarifado sendo incluídos no estoque físico e contábil da empresa. Caso contrário deve providenciar a devolução ao fornecedor acompanhado por suas notas fiscais de devolução (CHING, 2008).

O descarregamento é feito por colaboradores devidamente uniformizados, em áreas demarcadas como quarentena (com uma placa de identificação amarela). São armazenados em “pallets”, posicionados de modo a permitir a limpeza, conferência da quantidade recebida e inspeção pelo controle de qualidade, que coleta amostras para análise conforme procedimento da Garantia de Qualidade da Indústria.

O produto identificado com a etiqueta quarentena contém os seguintes dados: nome do produto, lote do fabricante, lote da indústria, quantidade efetivamente recebida, data de fabricação, data de validade, data de análise do produto, data para reanálise e assinatura eletrônica do responsável.

Os lotes de matéria-prima e embalagem são mantidos fora de uso até serem liberados pelo laboratório de Controle de Qualidade. Após a liberação, recebem o laudo do laboratório e a etiqueta de liberado contendo os seguintes dados: nome do produto, lote do fornecedor, lote interno, teor, número do laudo, número total de volumes de lote, visto do controle de qualidade, data de fabricação, data de liberação, data de validade e data de reanálise e são armazenados na área de produtos liberados.

Caso o produto seja rejeitado, são identificados todos os volumes, com etiqueta de rejeitado contendo os mesmos dados contidos na etiqueta liberado. São retirados da área de quarentena e armazenados na área de produtos rejeitados, onde se tem o cuidado de mantê-los trancados, aguardando para serem destruídos ou devolvidos ao fornecedor.

### 3.2.2 Requisição de matéria prima e material de embalagem

Inicialmente é realizada a programação de produção que geralmente é feita após analisar os dados referentes às matérias-primas e materiais a serem consumidos nas diversas áreas de produção, verificando as previsões contidas nos programas de produção e estabelecendo parâmetros entre o estoque disponível, consumo médio e tempo necessário para reposição e determinação dos tipos e quantidades a serem adquiridos; requisitam materiais, preenchendo formulários apropriados, com base nos resultados dos estudos efetuados, e remetendo-os aos fornecedores, para assegurar a manutenção do estoque necessário ao abastecimento das áreas de produção (ARNOULD, 1999).

Na indústria farmacêutica a entrega de matéria-prima para o setor de produção é realizada com a requisição em mãos contendo o número do lote, nome do produto, quantidade desejada, data e assinatura de quem requisita. A matéria-prima depois de separada e conferida é transferida para a antecâmara da produção e sempre seguindo seu fluxo correto, assim conseqüentemente dando baixa no sistema de estoque para que se tenha a quantidade física real do estoque (YOSHIZAKI, 2007).

Com três dias de antecedência da produção é enviada ao Setor de Almoxarifado, a Ordem de Produção, emitida pelo setor de Programação e Controle de Produção, onde consta dados do produto a ser produzido, como: número da ordem de produção, código e lote do produto a ser produzido, nome do produto, data a ser produzido, código de cada matéria-prima, embalagem, bulas, rótulos.

### 3.2.3 Pesagem

Considera-se a pesagem, como sendo uma das operações mais importantes do processo produtivo. Nos setores de pesagem, a preocupação com a saúde do pessoal envolvido deve estar presente, uma vez que podem ocorrer quebras e vazamentos com substâncias tóxicas. Os equipamentos de proteção individual (EPI) devem ser fornecidos e

devem sempre estar à disposição dos funcionários, principalmente em locais de pesagem de materiais que apresentam riscos, como materiais tóxicos, biológicos, entre outros, bem como impedir a contaminação dos materiais por parte dos funcionários. Os equipamentos de proteção fornecidos pela empresa são: gorro, óculos de proteção, máscara, avental ou roupa própria, luvas, sapatilhas ou sapatos de uso exclusivo. Esses equipamentos são obrigatórios não só para profissional como também para o pessoal auxiliar. Para que o controle de infecções seja efetivo, toda a equipe deve estar integrada, devidamente informada e paramentada, para que a cadeia asséptica não seja interrompida em nenhum momento (COSTA, 2004).

A pesagem de matérias-primas é realizada de maneira padronizada e correta a fim de atender às especificações dos produtos, pré-determinados.

Primeiramente temos a preparação da sala de pesagem, inspecionada diariamente no início da jornada de trabalho, para comprovar a ausência de qualquer material estranho, certificando que toda a sala esteja liberada para a pesagem, preenche o registro de liberação da sala, conforme o POP. Transfere por meio da passagem de materiais (pass through), primeiramente os containeres/pallets e depois as matérias-primas, onde são organizados nos locais determinados. Os containeres permanecem tampados, são abertos somente para colocar os itens pesados e conferidos, as matérias-primas são separadas por linha de produção.

Cada matéria-prima é pesada em cabines individuais, de acordo com a capacidade da balança. Na troca de matéria-prima é feita a limpeza da cabine e feito o registro dessa limpeza. Entre uma pesagem e outra é realizado a troca de ar por um período de 10 minutos.

Depois de serem pesadas, as matérias-primas são identificadas com o registro automático na etiqueta de pesagem, contendo os seguintes itens: lote interno, nome, data da pesagem, nome do produto a ser produzido, número da ordem de produção, nome do setor de destino, peso líquido e bruto, teor, tara da embalagem, responsável pela pesagem e assinada pelo conferente.

Após a pesagem e identificação, as matérias-primas são transferidas para containeres/pallets que também são identificados, e lacrados e posteriormente transferidas através da passagem de materiais (pass through) para a sala de armazenamento, onde são organizados pela ordem de entrega. As portas da área de pesagem mantêm se sempre fechadas e são abertas somente para a saída do containeres/pallets para o setor de produção. As ordens de produção que contenham matérias-primas tóxicas e/ou inflamáveis devem ser transferidas para a sala de pesagem específica.

É gerada a ordem de transporte, onde é documentado o transporte do armazenamento (sala de pesagem) para o depósito da produção, a limpeza e sanitização da central de pesagem é realizada no final da jornada de trabalho.

### 3.2.3 Recebimento de matéria-prima e material de embalagem no setor de Produção

No recebimento dos materiais verifica-se o aspecto e a embalagem da matéria-prima e material de embalagem, acompanhado de comprovante de entrega contendo o nome do produto, os números dos lotes (interno e do fornecedor), teor, quantidade, setor requisitante, responsável pela entrega e a data. Caso algum item esteja em desacordo ou se houver sobra do material requisitado, esse é acondicionado adequadamente, identificado, lacrado, e devolvido ao almoxarifado.

## 3.3 Preparação da Área de Produção

### 3.3.1 Limpeza e Esterilização do Sistema de Manipulação e Envase

O método de limpeza deve ser claro, descrevendo detalhadamente as atividades a serem executadas, como por exemplo: tempo de enxágue, tipo de água utilizada para a limpeza e tipo de materiais a serem utilizados. Os sistemas informatizados de limpeza, com os quais os passos do método de limpeza podem ser programados têm a vantagem de diminuir a interferência do operador, garantindo maior reprodutibilidade na execução do procedimento, porém apresenta custo elevado, podendo não ser viáveis em algumas empresas. Para os métodos manuais de limpeza, o treinamento dos operadores se torna essencial para garantir esta reprodutibilidade (CROW, 1993).

O processo de limpeza e esterilização do sistema de manipulação e envase são realizados diariamente ao final de cada período de trabalho, apenas com a utilização de água WFI e vapor úmido. Nos tanques de manipulação a lavagem interna é feita com a utilização de “spray-ball” em vazão máxima, ligado a uma bomba centrífuga lança jatos de água em todas as direções dentro do tanque removendo os resíduos, logo em seguida, é coletado água WFI no primeiro tanque para passá-la por toda a tubulação e sistema de filtração. Enquanto isso é coletada água WFI no segundo tanque para que se faça o mesmo processo ao final da passagem de água do primeiro tanque. Para soluções básicas o procedimento é repetido por

mais uma vez, e para medicamentos é repetido por mais duas vezes. A água utilizada na limpeza é desprezada por meio dos bicos de envase das máquinas.

É feito uma coleta de água WFI para enxágue de todo sistema, de onde são retiradas amostras para análises físico-químicas e microbiológicas.

Para a lavagem externa é preparado uma solução de detergente, onde a limpeza é feita com folha de acabamento, recém enxaguada, embebida nessa solução de detergente. É preciso ter cuidado para que a solução de detergente não entre em contato com a parte interna do tanque, e o enxágue é feito com água potável. Os procedimentos são registrados na Ficha de Registro de Limpeza e Equipamento e Controle de Limpeza. O tipo de detergente deve ser escolhido com base em informações técnicas do detergente (ALENCAR, 2006).

Ao término da limpeza inicia-se a esterilização a 121 °C (graus Celsius), que inicia com a passagem de vapor úmido pelos tanques, tubulações, máquinas de envase e filtros, e termina com o desprezo do condensado de vapor contido na tubulação e no interior do tanque.

A limpeza da área é realizada diariamente após a limpeza dos equipamentos, utilizando água potável, detergente líquido, hipoclorito de sódio e proxitane. A desinfecção é realizada com hipoclorito de sódio e/ou proxitane, e é feita em dias alternados, usando um rodo de metal e um pano, que não libere fibras, para espalhar pelo teto, paredes e chão, deixando secar ao ar.

A limpeza e desinfecção são registradas nas Fichas de Controle de Esterelização, Troca dos Elementos Filtrantes, Finalização de Jornada de Trabalho, Registro de Limpeza de Equipamentos e Controle de Limpeza. Ao término da produção o equipamento deverá ser limpo imediatamente e, mesmo após ser limpo o sistema fique por mais de 36 horas sem utilização, deverá ser feito novo enxágue e esterilização de todo o sistema.

Para o início da jornada de trabalho, é necessário o teste de liberação da água WFI para produção, onde assegura os parâmetros de qualidade. É coletado água WFI para enxágue, de onde são retiradas amostras para análises físico-químicas e microbiológicas, e o restante da água é desprezado pelos bicos de envase das máquinas. Esse processo também é registrado na Ficha de Registro de Limpeza de Equipamento, Controle de Limpeza e Início de Jornada de Trabalho.

### 3.3.2 Liberação da Linha de Fabricação para Produção

Verifica se toda a linha antes do início da produção, e a liberação da linha é realizada a cada troca de produto, onde são registrados na ficha técnica de fabricação e verificados a

ausência de identificação, materiais e embalagem do lote anterior. Qualquer material encontrado em desacordo deverá ser retirado do setor imediatamente e relatado na FTF.

Utilizando o chek list dos registros de início de produção, é feita a inspeção nos setores de manipulação e envase, verificando as condições de limpeza do chão, paredes, teto, tanques de processo, máquinas de envase e balança de conferência de matéria-prima, não podendo ser encontrado visualmente nenhum resíduo. Confere-se o funcionamento do sistema de ar condicionado e os fluxos laminares, verificam-se todos os colaboradores estão cumprindo os requisitos das BPFs. Após essa conferência o sistema de manipulação e envase do setor estão adequados para iniciar a preparação de SPGV em bolsas plásticas.

### 3.4 Produção de Medicamentos

#### 3.4.1 Manipulação

Depois de feita a conferência da matéria-prima, inicia-se a manipulação do medicamento a ser produzido. No setor existem dois tanques de preparação, ambos com 2500 L – 88.501 cm<sup>2</sup>, bomba de transferência, sistema de filtração, balança com capacidade para 50 kg, recipiente de inox, provetas e tubulação de aço inox 316L com área de 36.255 cm<sup>2</sup>, que são utilizados conforme a fórmula mestra do produto a ser fabricado.

Na preparação de SPGV, as matérias-primas necessárias são dissolvidas de acordo com as BPFs em água WFI, em um dos solventes alternativos ou uma combinação de solventes. É preciso ter cuidado com o equipamento que não deve estar úmido o bastante para diluir o produto significativamente ou, no caso de produtos anídricos, para causar incompatibilidade física. A ordem de mistura dos ingredientes pode afetar significativamente o produto, em particular os de grande volume nos quais para atingir a homogeneidade requer um tempo de mistura considerável (GENNARO, 2000).

O método de preparação de produtos parenterais deve obedecer a padrões rígidos de aceitação para produtos farmacêuticos, independentemente do tamanho do lote. Em lotes grandes, deve-se prestar muita atenção com relação à obtenção e manutenção da homogeneidade das soluções, manutenção de determinada temperatura e rapidez no resfriamento (PRISTA, 2003).

O tanque de processo a ser usado deve ser identificado com o registro “Identificação de Produto”, de acordo com a ordem de produção, fixando a mesma no tanque antes de iniciar a manipulação, conforme POP – Identificação de Equipamentos e Salas dos Setores de Produção. Depois coleta-se água WFI, sendo a quantidade igual 2/3 do total a ser manipulado,

adiciona as matérias-primas ao tanque de processo, e deixe sob agitação pelo tempo estipulado na FTF.

Ao terminar a agitação necessária, completa-se o volume total a ser manipulado com água WFI, em seguida agita novamente para que aconteça a completa homogeneização da solução no tanque.

#### 3.4.2 Liberação do produto em processo pelo Controle de Qualidade

Ao término da preparação dos produtos parenterais, uma amostra do produto é coletada e enviada para o controle de qualidade físico-químico para dosagem de teor e pH. A importância da medida de pH em formas farmacêuticas se relaciona à eficácia e segurança, em atributos como estabilidade, biodisponibilidade e biocompatibilidade (GIL, 2007).

Para esta amostra é coletado cerca de 200 mL do produto em um recipiente de polietileno com tampa, previamente limpo, no ponto de coleta de amostras localizado na base do tanque de processo, e encaminhe para o Controle de Qualidade devidamente identificado com o Registro – Amostra para Análise e Controle Físico-Químico do Produto em Processo, específico para cada produto, preenchidos.

Após o término das análises, aguarda-se a chegada do resultado dessas análises no setor produtivo, recebe-se o Registro do Controle Físico-Químico do Produto em Processo, específico para cada produto, do Controle de Qualidade e caso esteja aprovado, inicie a recirculação da solução, e caso esteja rejeitado efetue a correção conforme POP – Correção de Produto em Processo.

Com a aprovação recircule a solução através dos filtros, de acordo com o tempo estabelecido na FTF. Inicie a filtração, envase da solução, embalagem e fechamento das bolsas plásticas de acordo com os POPs. Registre o processo, preenchendo os campos pertinentes, na FTF.

#### 3.4.3 Filtração

As soluções são passadas por um pré-filtro tipo membrana com o objetivo primário de clarificação. Este termo é utilizado quando matérias em partículas de até aproximadamente

0,5µm de tamanho são removidas. Uma solução com alto grau de clareza dá a impressão de alta qualidade de pureza, características desejáveis para uma solução parenteral (AULTON, 2000).

Antes da filtração, no início da jornada de trabalho, retiram dos equipamentos os registros correspondentes à limpeza e esterilização do dia anterior, anexa ao registro, faz o teste de integridade no filtro final para verificação da integridade do mesmo.

Durante a jornada de trabalho, procede-se a filtração da solução, registrando o horário de início e término do processo de filtração, por meio dos manômetros verifica-se a pressão de entrada e de saída do filtro final e também se registra na FTF o diferencial de pressão, onde o máximo diferencial de pressão permitido específico para o modelo do filtro utilizado é verificado e registrado conforme o catálogo do fabricante.

Os critérios de aceitação são estabelecidos da seguinte forma:

Limite de alerta - caso o valor do diferencial de pressão seja de 90% do valor máximo permitido, programa a troca do elemento filtrante para o final do período.

Limite máximo permitido - caso o valor do diferencial de pressão encontrado for maior do que o especificado proceda à troca do elemento filtrante seguido de uma nova esterilização da linha e registre o procedimento (Farmacopéia Brasileira, 1988).

A filtração é usada para remover microrganismos e material particulado de líquido e também de gases. Este método difere dos demais pelas características de remover fisicamente os microrganismos ao invés de inativá-los (PINTO, 2003).

Tem como objetivo de assegurar que a solução esteja límpida, transparente e livre de partículas estranhas e contaminantes. O sistema de filtração é composto por pré-filtro (cartucho filtrante clarificante 0,5µ de 30”) que retém partículas maiores e filtro final (cartucho filtrante esterilizante 0,2µ de 30”), onde retém partículas menores, o pré-filtro é utilizado para aumentar o tempo de uso do filtro esterilizante, tendo um custo menor a empresa.

A filtração é realizada através de filtros de vidro poroso e membranas orgânicas. A membrana é depositada sobre a fibra que forma o suporte rígido e poroso (BALL, 2000). Atualmente temos nas indústrias a utilização de filtros Millipore, Pall e Cuno fabricados com polietersulfona, os quais devem estar esterilizados por calor úmido (autoclave) (PRISTA, 2003).



Atualmente, os filtros tipo cartucho são muito usados na preparação de produtos farmacêuticos porque, além de seu baixo custo e sua fácil operação, apresenta uma elevada área filtrante em uma pequena unidade. De forma simplificada, consistem em um cartucho cilíndrico contendo grandes quantidades de material pregueado, que é encaixado em um suporte cilíndrico metálico, e o produto é bombeado sob pressão, em uma das extremidades do cilindro que envolve o cartucho filtrante. O filtrado é forçado a passar por ele, desde a sua periferia para o núcleo interno oco, onde sai pela outra extremidade do suporte cilíndrico (RAJNIAK, 2008).

Para avaliar a integridade dos filtros antes e depois do uso, especialmente se estiver sendo usado para eliminar microrganismos. Este teste de integridade é em geral realizado como teste do ponto de bolha, idealizado para detectar o maior poro ou abertura através da membrana. É realizado com o aumento gradual da pressão acima de um filtro molhado com água, a pressão em que as bolhas começam aparecer é justamente o ponto de bolha, esta pressão é característica para cada tamanho de poro de um filtro. Se o ponto de bolha for menor que a taxa de pressão prevista, o filtro está defeituoso, e deve ser substituído (GENNARO, 2000).

Após serem filtrados os produtos parenterais devem ser acondicionadas em recipientes adequados, garantindo assim dentre outras coisas que elas estejam apirogênicas e estéreis (PRISTA, 1998).

#### 3.4.4 Envase, controle em processo, codificação e embalagem

Durante o enchimento dos recipientes com um produto parenteral, devem-se exercer as mais rígidas normas para prevenir a contaminação. Durante a operação de enchimento, o produto deve ser transferido de um recipiente volumoso e subdividido em recipientes para as doses. Essa operação expõe o produto estéril ao ambiente, ao equipamento e à técnica de manipulação dos operadores até que se possa ser selado no recipiente da dose (GENNARO, 2000).

O setor de envase é composto por 02 tanques pulmões que abastecem as 06 máquinas de envase para bolsas plásticas. As máquinas de enchimento devem ser desenhadas de modo que as partes por onde o líquido flui possam ser facilmente desmontáveis para a limpeza e esterilização, essas partes devem ser de materiais não reativos tal como aço inoxidável.

Podem ser desenhadas também com elevada precisão na distribuição dos volumes, a precisão pode ser afetada por certos fatores operacionais, tais como a velocidade do enchimento, a expansão do tubo de borracha que une a válvula ao tubo de enchimento e a rapidez de ação das válvulas (LACHMAN, 2001).

Para o processo de envase são utilizados os seguintes materiais de embalagem: bolsas plásticas, borboletas, solvente ciclohexanona e sacos para bolsa. No setor de envase recebe e confere o material de embalagem citado anteriormente, certifica-se de que toda a linha e área de produção estejam liberadas para o envase, conferindo a limpeza de equipamentos e área.

Em seguida é realizada a calibração inicial dos bicos com referência ao volume a ser envasado, pega duas bolsas vazias e encaixa nos bicos de enchimento (uma à esquerda, outra à direita), verifica o volume das bolsas com uma proveta graduada e calibrada. Se o volume estiver acima ou abaixo do desejado, realize um novo ajuste. Após o ajuste de volume são coletadas amostras de bolsas de cada máquina para análise microbiológica do produto em processo.

As soluções estéreis de potência relativamente baixa dispensadas em grandes volumes normalmente não requerem a precisão do volume de enchimento que é necessário para pequenos volumes de injetáveis potentes. Deste modo, as bolsas ou frascos de soluções são cheias por ação da gravidade, da pressão, ou do vácuo. O enchimento por ação da gravidade é relativamente lento, mas é conseguido de uma maneira simples. O reservatório do líquido é colocado acima da linha de enchimento, com um tubo de ligação do reservatório até um dispositivo de corte do fluxo existente na linha de enchimento. Depois de transferidos para os recipientes finais o produto é então esterilizado, de preferência em autoclave (ANSEL, 2000).

Durante a etapa de envase é feito o Controle em Processo de Envase de Bolsas Plásticas (análise de volume e aspecto visual), onde tal etapa é realizado por lote, havendo sempre o preenchimento do Registro, com objetivo de assegurar e verificar as características se estão de acordo com as especificações técnicas e contratuais, conforme a RDC n° 17 de 16/04/10 (ANVISA). Se o volume estiver correto conecta o tubo sem borboleta no bico de envase e observa a operação de enchimento automático da máquina, retire o tubo do bico de envase, sem permitir a entrada de ar na bolsa, apertando a base do tubo, conecta a borboleta à bolsa usando o solvente ciclohexanona, este solvente serve como condutor e adesivo, possuem característica de fluidez e adesividade.

Com o término do enchimento colocam-se as bolsas na esteira rolante, para que sejam codificadas (gravação do lote, data de fabricação e validade) e posteriormente embaladas de acordo com o POP. Na análise do aspecto visual das bolsas são colhidas amostras de forma aleatória, durante o início, meio e fim do envase, avaliando a qualidade das bolsas plásticas de acordo com as especificações técnicas, se as mesmas estão íntegras, limpas, sem defeitos de colagem, ausência de partículas visíveis a olho nú na solução e se estão bem fechadas.

Caso seja detectada bolsa com algum defeito, as unidades defeituosas são descartadas, e especificadas a quantidade na FTF e no Registro, relatando o defeito. A análise tem como objetivo também de detectar possíveis falhas de confecção da embalagem primária, de manipulação e envase. Se não for detectado nenhum defeito, o produto analisado é devolvido para esteira de onde foi retirado, em seguida será esterilizado.

#### 3.4.5 Montagem de carga para esterilização

São acondicionadas em carrinhos suporte de aço inox para formarem a carga que será levada para esterilização. Cada um desses carrinhos contém 16 bandejas, e a quantidade de bolsa que é colocada em cada bandeja irá variar de acordo com a apresentação do produto. Os mesmos são identificados com o nome do produto, número do lote, quantidade obtida de produto na montagem do carrinho e assinatura do montador. Finalizando esta etapa o produto esta pronto para ser encaminhado até o setor de esterilização.

#### 3.4.6 Esterilização

A carga de esterilização é montada com o mesmo produto, onde a carga máxima da autoclave é de dez carrinhos suporte. Com a carga completa, este produto passa a estar liberado para esterilização, os carrinhos são posicionados em uma plataforma que se movimenta horizontalmente levando para dentro da autoclave.

Esterilização por calor úmido é o método de escolha para parte de produtos farmacêuticos, como as SPGV. De todos os métodos utilizados para a destruição dos microrganismos é o melhor e mais eficiente. É altamente letal para os germes, é de fácil obtenção e controlável. Só não pode ser utilizado em substâncias que se alteram pelo calor e umidade (PRISTA, 2003).

A maioria dos produtos farmacêuticos é negativamente afetada pelo calor e não pode ser aquecida com segurança à temperatura necessária para esterilização com calor seco ( $\pm 170^{\circ}\text{C}$ ). Quando existe umidade, as bactérias são coaguladas e destruídas em temperaturas consideravelmente mais baixas do que quando não existe umidade. Os produtos parenterais podem ser esterilizados de forma eficaz numa autoclave a  $121^{\circ}\text{C}$  durante um tempo de exposição de 20 minutos (LACHMAN, 2001).

Essas autoclaves são totalmente automatizadas e para sua operação é necessário apenas colocar o código do produto a ser esterilizado. Com essa informação lançada no software da autoclave, o sistema determina a temperatura, pressão e o tempo necessário de acordo com o produto. No caso das SPGV em bolsas plásticas, são esterilizadas a  $107^{\circ}\text{C}$ , com uma pressão de 2,1 Bar, por um tempo de 42 minutos.

Um ponto importante que é verificado nesse momento é o tempo existente entre o início da manipulação e o início dessa esterilização, pois o tempo máximo permitido para esse intervalo é de doze horas. Caso o produto tenha esse intervalo ultrapassado, imediatamente o setor de Garantia da Qualidade, envia amostras ao controle de qualidade, para provar a qualidade do produto, antes de concluir a esterilização. Após serem esterilizadas, as bolsas são encaminhadas para o setor de embalagem final.

A esterilização é o processo validado usado para prover um produto livre de todas as formas de microrganismos viáveis. Como o nível de esterilidade absoluta não pode ser garantido graças a uma série de variáveis, deve-se trabalhar de forma a considerar que a esterilidade é um conceito probabilístico. Com isso em mente, considera-se um produto estéril quando, depois de submetido a um processo de esterilização, a probabilidade de sobrevivência de microrganismos viáveis esteja na ordem de  $10^{-6}$ . Este nível de esterilidade recebe a denominação de Sterility Assurance Level – SAL, termo utilizado para descrever a probabilidade de um processo de esterilização (ANSEL, 2000).

Ainda após a esterilização serão coletadas novas amostras para a realização de todos os testes físico-químicos e microbiológicos do produto final dos lotes produzidos, com o intuito de comprovar a manutenção das características físico-químicas e microbiológicas mesmo após o processo de esterilização final (GENNARO, 2000).

### 3.4.7 Inspeção e embalagem final

Portanto todas as unidades do produto em uma linha de produção estão sendo inspecionadas individualmente pelo olho humano sob boa iluminação, protegidas contra reflexos para o olho e contra um fundo branco e preto. Verifica se apresentam algum tipo de não conformidade, dentre elas podem ser encontradas: bolsas com vazamento, codificação ilegível, variação de volume (BARBER, 1993).

Essa inspeção está sujeita à limitação do tamanho das partículas que podem ser vistas, à variação da acuidade visual de cada inspetor, ao seu estado emocional, estresse, cansaço e outros fatores pessoais que vão afetar o que é visto (GENNARO, 2000).

No setor de embalagem final, antes de se iniciar o manuseio de um novo lote de produto é necessário se certificar que toda a linha e área de produção estejam liberadas. Após essa certificação, recebe e confira o material que será utilizado para embalagem final (cartuchos, caixas e códigos), por medida de segurança apenas um lote de produto é manuseado por vez dentro do setor. Após conferência, o carrinho suporte contendo o produto é transportado do setor de esterilização até o setor de embalagem final para que se inicie essa etapa do processo.

Ao chegar ao setor de embalagem final, amostras dessas bolsas são retiradas e enviadas para o Controle de Qualidade Físico-Químico e Microbiológico, onde serão utilizadas em testes para aprovação final do produto. Após a realização da inspeção final, os produtos são acondicionados em embalagens finais, e é essencial que a embalagem forneça ampla proteção contra o transporte, manipulação e o armazenamento, assim como proteção contra materiais sensíveis à luz. Essas embalagens são identificadas com rótulos, que por sua vez deve fornecer ao usuário todas as informações necessárias para garantir o uso adequado do produto. Como todas essas informações não podem ser colocadas diretamente sobre o produto e ser legíveis, existe a necessidade de uma bula (ANSEL, 2000).

#### 3.4.8 Análise e liberação do produto final

VALQUÍRIA, EU ACHO QUE PODERÍAMOS NÃO FALAR DE CONTROLE DE QUALIDADE, VOCÊ SÓ DIZ AQUI QUE OS PRODUTOS SÃO ENVIADO AO CONTROLE E SÃO REALIZADAS ANÁLISES DE TEOR, PH, ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS ETC, DE ACORDO COM PARÂMETROS ESPECIFICADOS

Para se ter certeza de que os produtos parenterais foram fabricados com qualidade o controle de qualidade deve realizar testes e avaliações caracteristicamente requeridos antes de um produto parenteral acabado ser liberado, dentre esses testes temos o teste de esterilidade, pirogênios e testes de partículas (GENNARO, 2000).

Além desses três testes citados, temos ainda o redoseamento do teor, novamente análise de pH e avaliação visual, para que junto com os outros três testes possam formar um laudo de liberação final do produto.

Somente depois da conclusão de todos os testes e com os resultados satisfatórios é que esses produtos estarão liberados para comercialização, e poderão ser utilizados para salvar vidas em hospitais e centros de saúde.

#### 4 CONCLUSÃO

Conforme observado, o sistema encontra-se sob controle, pois não apresentaram, em nenhuma de suas fases de qualificação, resultados fora das especificações e/ou padrões. Durante a etapa de controle em processo, confirmou-se que o plano foi desenvolvido com sucesso.

Este trabalho proporcionou o conhecimento do processo de produção, evidenciando a sua importância na qualidade do produto final. O estudo também demonstrou a grande relevância e criticidade da água, já que esta é a principal matéria-prima utilizada nas indústrias de injetáveis.

Com base nestas observações, concluindo a grande importância das BPFs no processo de produção de medicamentos injetáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (**Resolução - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**). Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), acesso em: 12 de agosto de 2010.

ALENCAR, J.R.B et al. Validação de Limpeza de Equipamentos numa Indústria de Medicamentos: Estratégia para escolha do " pior caso" . **Ver. Bras. Farm**, vol 87 n.1, 2006.

ANSEL, H. C. et al. Farmacotécnica, Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ª Edição. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

ARNOULD, J.R. Tony. Administração de materiais – Uma introdução. São Paulo, Editora Atlas S/A – 1999.

AULTON, M. E., Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.

BARBER, T. A., Pharmaceutical Particulate Matter: Analysis and Control. Interpharm Press, Bufalo Grove, 1993.

BALL P. Scale-up and Scale-down of Membrane-based Separation Process, **Membr. Technol.** 117, 2000.

COLE, G. C., Pharmaceutical Production Facilities: Design and Applications. Second Edition. Nova York: Editores Horwood Ellis, 1998.

CHING, H. Y. Gestão de Estoques na Cadeia Logística Integrada – **Supply Chain** – São Paulo, Editora Atlas S/A, 2008. 3ª edição.

Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira. Farmacopéia Brasileira. 4º Edição. (Parte I) São Paulo: Ateneu, 1988. XIII. 4-3.

COSTA, A.F.B; EPPRECHT, E.K; CAPINETTI, J.C.R. Controle Estatístico da Qualidade. São Paulo, Editora Atlas S/A, 2004.

CROW, S. Sterilization Processes. Meeting the Demands of Today's Health Care Technology. *Nurs Clin North Am* 28: 687-695, 1993.

GADELHA, C. A. G. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Caderno de Saúde Pública*, 47-59, Rio de Janeiro, 2003.

GENNARO, A. R.; A Ciência e a Prática da Farmácia. 20ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000.

GIL, E. S., Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. 2ª Edição. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p.

GRELA, J. A osmose reversa de dupla passagem e o mercado farmacêutico. *Revista Meio Filtrante*. Ano II. Edição nº 8. Jan. Fev. Mar. de 2004. Disponível em: <http://www.meiofiltrante.com.br/materiais.asp?action=detalhe&id=90>, acesso em 02/11/2010.

HARVEY, W., Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus. Francofurti, 1628.

HIR, L. A., Noções de Farmácia Galênica. 6ª Edição. São Paulo: Andrei, 1997. 444 p.

KOROLKOVAS, A., Análise Farmacêutica. 1ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.

LACHMAN, L. C., Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. II. 1517 p.

MACÊDO, J. A. B. Águas & Águas. 2ª Edição. Belo Horizonte: Conselho Regional de Química, 751p., 2004.

MESQUITA, M.A.; SANTORO, M.C. Análise de Modelos e Práticas de Planejamento e Controle da Produção na Indústria Farmacêutica. *Revista Produção*, v.14, n.1, p.64-77, 2004.

MORETO, L. D., ZARDO, H., Água purificada e água para injetáveis na indústria farmacêutica (Parte II), *Pharmaceutical Technology*, p.46-48, Dez. 1999.

MONTEIRO M. Ftalato de di-(2-etilhexila) (DEHP) em bolsas de PVC para soluções parenterais de grandes volumes. *Revista Ciências Farmacêuticas Aplicadas*, v. 26, n 1, p. 9-18, São Paulo, 2005.



OLIVEIRA, E. A., LABRA, M. E., BERMUDEZ, J., A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Caderno de Saúde Pública*, v. 22, n. 11, Rio de Janeiro, 2006.

PRISTA, L. V. N., *Tecnologia Farmacêutica*. 4ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. v. 3. 1998 p.

PRISTA, L. V. N., *Tecnologia Farmacêutica*. 6ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. v. 1. 786 p.

PINTO, T. J. A., *Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos*. 2ª Edição. São Paulo: Atheneu Editora, 2003. 325 p.

RAJNIAK, P. et al. *Journal of Membrana Science* 325/ 2008/ 223-237.

RIMOLI, C. *Administração de materiais*. São Paulo, Editora Atlas S/A - 1999.

TAKAHASHI, V. P. Capacidades tecnológicas e transferência de tecnologia: estudo de múltiplos casos da indústria farmacêutica no Brasil e no Canadá. 2002. 223 f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION (USP 30), NF 25 – The National Formulary. Rockville, MD, USA, 2007.

YOSHIZAKI, Hugo T. Y. *Logística Empresarial – Transporte, Administração de Materiais e Distribuição Física*. São Paulo, Editora Atlas S/A, 2007.