

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**

**BRUNA VANESSA NIENKOETTER LEITE**

**DESENVOLVIMENTO DE UM PLANO DE AMOSTRAGEM NA INDÚSTRIA  
FARMACÊUTICA**

**TOLEDO, PR  
2022**

**BRUNA VANESSA NIENKOETTER LEITE**

**DESENVOLVIMENTO DE UM PLANO DE AMOSTRAGEM NA INDÚSTRIA  
FARMACÊUTICA**

**DEVELOPMENT OF A SAMPLING PLAN IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Coordenação do Curso Superior de Tecnologia em Processos Químicos (COPEQ) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, câmpus Toledo, como requisito parcial para obtenção do título de Tecnólogo em Processos Químicos.

Orientadora: VIVIANE DA SILVA LOBO

**TOLEDO, PR  
2022**



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

**BRUNA VANESSA NIENKOETTER LEITE**

**DESENVOLVIMENTO DE UM PLANO DE AMOSTRAGEM NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Tecnologia em Processos Químicos da UTFPR, câmpus Toledo, como parte das exigências para obtenção do título de Tecnólogo em Processos Químicos.

**Aprovado em 25, de Novembro de 2022.**

Banca examinadora

---

Profª Drª VIVIANE DA SILVA LOBO  
UTFPR, Toledo  
Orientadora

---

Prof Dr Ricardo Zara  
UTFPR, Toledo  
Avaliador

---

Profª Dra Josélia Larger Manfio  
UTFPR, Toledo  
Avaliadora

OBS: A Folha de Aprovação assinada encontra-se na Coordenação do Curso de Tecnologia em Processos Químicos.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de deixar registrado, todo o meu reconhecimento e gratidão à minha família, sem suas palavras e incentivos seria muito difícil chegar aonde estou.

Agradeço em especial à minha mãe Arlete, que por muitas vezes fez papel de pai, melhor amiga, e mesmo muitas vezes sozinha nunca me deixou faltar nada, obrigada por todo o apoio.

À minha orientadora Professora Dra Viviane da Silva Lobo, pela sabedoria e muitas palavras de conforto, que me guiaram nesta difícil trajetória.

Aos meus colegas de classe e professores por todo os conhecimentos compartilhados.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

Este trabalho apresenta um Plano de Amostragem de um caso para garantir e melhorar a qualidade de comprimidos na indústria farmacêutica, com o auxílio de ferramentas da Garantia da Qualidade. O Plano de Amostragem foi desenvolvido a fim de atender as exigências dos órgãos regulamentadores como a FDA e a ANVISA. O objetivo foi alcançado através de explicações teóricas e pesquisas na literatura, explicando conceitos e definições importantes para compreensão do tema. Foram analisados e definidos processos que auxiliam o desenvolvimento do Plano de Amostragem, esta amostragem foi apresentada como uma ferramenta para ser uma forma de garantir a qualidade de determinado processo produtivo. No segmento industrial farmacêutico, sabe-se dos riscos que são envolvidos já que estão diretamente ligados à saúde do consumidor, então alguns erros no final da produção de um medicamento podem ser catastróficos. Assim, com a pesquisa realizada, trocas de informações, análises de casos reais e análises de risco, pode-se desenvolver o Plano de Amostragem da forma mais segura possível.

Palavras-chave: plano de amostragem; BPF; ANVISA; validação de processos; qualidade; procedimento operacional padrão.

## **ABSTRACT**

This work presents a Sample Plan of a case to guarantee and improve the quality of patients in the pharmaceutical industry, with the help of Quality Assurance tools. The Sampling Plan was developed to meet the requirements of regulatory bodies such as the FDA and ANVISA. The objective was achieved through theoretical guidelines and research in the literature, explaining important concepts and definitions for understanding the theme. Processes were analyzed and defined that help the development of the Sampling Plan, this organized was presented as a tool to be a way to guarantee the quality of a certain productive process. In the pharmaceutical industrial segment, the risks involved are known, since they are directly linked to the health of the consumer, so some errors at the end of the production of a medicine can be catastrophic. Thus, with the research carried out, exchanges of information, analyzes of real cases and risk analyses, the Sampling Plan can be developed in the safest possible way.

Keywords: sampling plan; GMP; ANVISA; process validation; quality; standard operating procedure.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Sequência de operações .....	20
Quadro 2 – Codificação de Amostragem .....	21
Quadro 3 – Plano de Amostragem Simples.....	21
Figura 1 – Curva Característica de Operação NBR-5425 .....	22
Fluxograma 1 – Sequência de Operações.....	26
Figura 2 – Inspeção visual por defeitos encontrados .....	27
Gráfico 1 – Reclamações SAC .....	29
Gráfico 2 – Tempo Médio Produção .....	30

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

BPF Boas Práticas de Fabricação  
RDC Resolução da Diretoria Colegiada  
ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
GRQ Gerenciamento de Risco de Qualidade  
MVP Plano Mestre de Validação  
CCO Curva Característica de Operação  
NBR Norma Brasileira  
FDA Federal Drug Administratio



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
2.1	Objetivo geral .....	11
2.2	Objetivo específico .....	11
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>Indústria farmacêutica.....</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>Sistema da Qualidade Da Indústria Farmacêutica .....</b>	<b>15</b>
4.2.1	Boas Práticas de Fabricação .....	17
4.2.1.1	Validação .....	18
<b>4.3</b>	<b>Plano de amostragem para não conformidade .....</b>	<b>19</b>
4.3.1	Curva característica de operação .....	22
<b>4.5</b>	<b>Relevância da Validação .....</b>	<b>23</b>
<b>4.5</b>	<b>Etapas produtivas de um comprimido .....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>Estudo de caso.....</b>	<b>25</b>
<b>5.2</b>	<b>Inspeção simples .....</b>	<b>25</b>
<b>5.3</b>	<b>Riscos da amostragem .....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Na indústria farmacêutica, cada vez mais as atividades de controle de medicamento ficam mais intensivas e fiscalizadas, pois é uma produção que deve ser executada com um grande nível de qualidade, e evitando erros que possam prejudicar a saúde humana (ALMEIDA et al., 2021). A tecnologia e a inovação são grandes aliadas para a indústria, principalmente na farmacêutica, já que o mercado está cada vez mais competitivo, o que proporciona cada vez mais melhorias na qualidade dos produtos. (BRASIL, 2019).

Nestes aspectos, as regulamentações estão sempre mudando e sendo desenvolvidas novas normas. A validação foi desenvolvida para ser aplicada como um recurso para assegurar a qualidade de novos produtos ou a eficácia de produtos já existentes. É, então, crucial para o alcance do resultado esperado, e um requisito para a aprovação de medicamentos.

A validação de processos é composta principalmente, pelo sistema da garantia da qualidade, seguindo as normas estabelecidas pelo setor, para as tomadas de decisões perante as questões sobre o medicamento. (BRASIL, 2019). Na validação e na garantia da qualidade o objetivo é alcançar as melhorias necessárias em todo o processo produtivo e no produto, além de garantir sua qualidade. (BRASIL, 2019). Ainda dentro do sistema da qualidade, estão as Boas Práticas de Fabricação, que determinam e auxiliam no desenvolvimento do produto, procedimentos e na qualidade, definindo padrões a serem seguidos. (BRASIL, 2019).

Neste contexto o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um procedimento de amostragem dentro da indústria farmacêutica para um produto, buscando na literatura formas de assegurar a qualidade e eficiência do medicamento, não comprometendo a saúde do consumidor.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Desenvolver um plano de amostragem para a seleção e reapresentação dos desvios encontrados em comprimidos na indústria farmacêutica.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Procurar na literatura, como Farmacopeia, NBR, ANVISA e BPF, documentos que possam auxiliar no estudo para criação da metodologia da seleção e reapresentação das não conformidades.
- Investigar possíveis causas das não conformidades (comprimidos lascados, contaminação cruzada, comprimidos com manchas etc.) na produção de medicamentos.
- Criar um plano de amostragem dentro do processo produtivo, para a seleção e reapresentação das não conformidades em comprimidos semiacabados através do estudo baseado na literatura.
- Elaborar uma fase de teste para o plano de amostragem pré-determinado, estimando a eficiência na detecção das não conformidades.
- Desenvolver um procedimento operacional padrão para o plano de amostragem, descrevendo como, quando e onde deve ser aplicado.

### 3. JUSTIFICATIVA

A indústria farmacêutica é uma das mais importantes mundialmente, pois auxiliam e levam saúde à população. Mas, para que esta saúde seja garantida, é preciso que os medicamentos atendam a certos padrões de qualidade e confiabilidade.

Ao longo dos anos, as Boas Práticas de Fabricação (BPF) do Brasil foram evoluindo, e conseqüentemente, ficando mais exigentes. Na década de 70, as leis criadas foram sobre a atuação da Vigilância Sanitária no controle de medicamentos e outros produtos, e as leis que indicavam as infrações em relação à legislação sanitária. Na década de 90, surgiram as leis de Proteção ao Consumidor, sobre a criação da Agência de Vigilância Sanitária (1996). Em 1995, surgiu a Portaria 16, a primeira norma Brasileira voltada para BPF (NASCIMENTO, 2016).

A globalização permitiu a circulação internacional de matéria-prima, mas também trouxe riscos sanitários: transmissão de doenças, produtos contaminados, produtos sem eficácia e outros; e a necessidade de adaptar o trabalho com estes riscos. Então levou um aprimoramento das técnicas científicas de alguns setores do governo, como as Agências Reguladoras, os órgãos de Defesa do Consumidor e a alguns órgãos da Justiça (NASCIMENTO, 2016).

Observa-se mudanças significativas nos documentos oficiais em relação as empresas que prestam serviços à saúde. Nestes documentos estão agregados questões relacionadas aos processos de gestão da qualidade, do controle ambiental, às análises de tendência, à qualificação de fornecedores de matéria prima e material de embalagem, ao controle das transportadoras, ao controle de documentos, e as análises de tomadas de decisões para questões que estão descumprindo as normas não aconteçam, e muito menos, se repitam. (BRASIL, 2019).

Mesmo com todas estas evoluções e normas o processo produtivo muitas vezes pode ser falho, gerando algumas não conformidades no processo, alterando a eficiência e qualidade do produto, causando impactos imensuráveis para a empresa, como, perda de credibilidade perante os clientes, gerando alguns problemas de saúde há quem consumir o medicamento, tendo como exemplo, os medicamentos falsificados, onde utilizam farinha de trigo para a produção, fazendo com que prejudique a saúde já que não fará o efeito de tratamento da doença. (NASCIMENTO, 2016).

Assim, justifica-se a necessidade da criação deste processo para a garantia final do produto. Atendendo às novas exigências, trazendo melhorias ao processo produtivo e confiabilidade no medicamento.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Indústria Farmacêutica

As primeiras indústrias farmacêuticas do mundo surgiram no final dos séculos 19 e início do século 20 (SANTOS, 2020). No Brasil, essa prática ocorreu de forma segmentada, junto com as regulamentações sanitárias que ocorriam na época, para prevenção de doenças. Entre os anos de 1990 e 2000, observou-se uma diminuição dos investimentos aqui no Brasil, devido à alta inflação, falta de credibilidade nos produtos nacionais, em vista aos internacionais, sendo então desenvolvida e criada a ANVISA 1999. (BRITO; PONTES, 2019)

Destaca-se a relevância dos medicamentos produzidos na indústria farmacêutica disponibilizados à sociedade e outros produtos ligados à saúde humana. Isso fez com que o ramo farmacêutico, após um declínio, voltasse a ter grande importância para o desenvolvimento econômico. (BRITO; PONTES, 2019)

Os resultados econômicos e financeiros do setor industrial farmacêutico colocam-no como sendo uma das mais rentáveis do mundo (AITKEN et al., 2014). Segundo o relatório do IQVIA (VASCONCELLOS, 2021), o Brasil ocupava a 6<sup>a</sup> posição no mercado farmacêutico, perdendo para os Estados Unidos, China, Japão, Alemanha e França. As vendas foram de US\$76,98 bilhões em 2020, tendo uma alta de 8,58%. Devido ao crescimento do mercado farmacêutico, o Brasil poderá ocupar a 5<sup>a</sup> posição em 2023, se seu crescimento anual for entre 5% e 8%. (VASCONCELLOS, 2021).

A questão tecnológica é um elemento chave nos processos farmacêuticos, pois automatizando seus processos gera uma melhora nos resultados esperados, isso porque a rotina de uma indústria farmacêutica requer agilidade, necessitando de ferramentas tecnológicas para aumentar a eficiência produtiva. (SEMPERE; NOMEN, 2019)

Um exemplo é a indústria 4.0, que propõe a implementação de fábricas inteligentes, estruturadas em torno da linha de produção modulares e flexíveis. Empregarão composto de computação integrada, redes e componentes físicos, tais como sensores, para monitorar processos, maximizar a produtividade através de modelos virtuais, operando com tomada de decisões descentralizadas e em tempo real (SILVA; AMORIM; RESENDE, 2020)

A aplicação dessas tecnologias na indústria está evoluindo rapidamente. Além do aumento da produtividade, a tecnologia traz outros benefícios, como evita falhas, melhora a flexibilidade produtiva, personaliza produtos, minimiza o consumo de energia, entre outros (SILVA; AMORIM; RESENDE, 2020). Na Alemanha, onde a Indústria 4.0 está mais

avançada, estimam-se ganhos na produtividade entre 15 e 25% (SILVA; AMORIM; RESENDE, 2020).

O órgão regulamentador no Brasil é a ANVISA, que foi criada pela lei n 9.782, de janeiro de 1999. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é uma autarquia sob regime especial, sendo sua sede no Distrito Federal. Tem como a finalidade de promover a proteção da saúde da população, com controle sanitário da produção, consumo de produtos e serviços submetidos, inclusive do ambiente, dos processos industriais, dos insumos e das tecnologias e eles relacionadas. (ANVISA, 2021)

#### **4.2 Sistema da Qualidade Da Indústria Farmacêutica**

A indústria, que está autorizada a produzir medicamentos, deve garantir que estes correspondam à finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro ou da autorização para uso em ensaio clínicos, de forma a não colocar os pacientes em risco (BRASIL, 2019).

O cumprimento destes parâmetros é de responsabilidade da administração superior da empresa, exigir e verificar a participação de seus funcionários. Para que seja possível o alcance dos objetivos, deve haver um sistema da qualidade abrangente e corretamente implementado, incorporado com as boas práticas de fabricação (BPF) e gerenciamento de riscos de qualidade (GRQ) (BRASIL, 2019).

O Sistema da Qualidade deve ser todo documentado, ter todas as suas atividades monitoradas, com revisões gerenciais, para também promover melhorias na qualidade. Deve dispor de recursos adequados, pessoal competente, instalações e equipamentos apropriados e suficientes. E segundo a RDC 301, de agosto de 2019, (BRASIL, 2019), um sistema da qualidade adequado deve garantir que:

- A concepção de produto seja alcançada por meio do projeto, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permita a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados;
- Conhecimento de produtos e processos seja gerenciado em todas as etapas do ciclo de vida;
- Os medicamentos devem ser concebidos e desenvolvidos de forma a se levar em consideração os requerimentos das BPF;
- As operações e controles sejam claramente especificados e sejam adotadas as BPF;
- As responsabilidades gerenciais sejam claramente especificadas;

- Devem ser tomadas providências para a fabricação, fornecimento e uso das matérias-primas e materiais de embalagem corretor, a seleção e monitoramento dos fornecedores e verificação da conformidade de cada recebimento com o fornecedor aprovado;
- Existam processos para assegurar a gestão de atividades terceirizadas;
- Um estado de controle seja estabelecido e mantido por meio do desenvolvimento e uso de sistema eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto;
- Os resultados do monitoramento de produtos e processos sejam levados em consideração na liberação do lote, na investigação de desvios e com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer;
- Todos os controles necessários em produtos intermediários e quaisquer outros controles em processo e validações sejam realizados;
- A melhoria contínua seja facilitada por meio da implementação de melhorias da qualidade apropriadas ao nível de conhecimento do processo e do produto;
- Estejam implementados procedimentos para a avaliação prospectiva e mudanças planejadas e sua aprovação antes da implementação, levando-se em consideração as notificações e aprovações regulatórias, quando necessário;
- Após implementação de qualquer mudança, uma avaliação seja realizada para confirmar que os objetivos de qualidade foram alcançados e que não houve impacto prejudicial não intencional na qualidade do produto;
- Um nível apropriado de análise de causa raiz seja aplicado durante a investigação de desvios, suspeita de defeitos no produto e outros problemas. (i) o nível apropriado pode ser determinado pelo estabelecimento por meio da aplicação dos princípios de Gerenciamento de Risco na Qualidade, (ii) nos casos em que as verdadeiras causas raízes do problema não puderem ser determinadas, deve-se considerar a identificação das causas raízes mais prováveis e abordá-las, (iii) quando se suspeitar ou identificar erro humano na causa, isso deve ser justificado, tendo-se cuidado de garantir que erros ou problemas de processos, de procedimentos ou de sistema não tenham sido negligenciados, se for o caso, (iv) ações corretivas ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações. A eficácia dessas ações deve ser monitorada e avaliada, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Risco da Qualidade;



- Os medicamentos não devem ser comercializados ou distribuídos antes da pessoa delegada pelo sistema da qualidade ter certificado que cada lote do produto foi produzido e controlado de acordo com os requisitos dos registros e quaisquer outras normas relevantes a produção, ao controle e a liberação de medicamentos;
- Existem mecanismos para garantir que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e posteriormente manuseados de modo que a qualidade seja mantida ao longo do seu período de vida útil;
- Deve haver um processo de autoinspeção ou auditoria da qualidade, que avalie regularmente a efetividade e a aplicabilidade do sistema da qualidade farmacêutica.

Por fim, o sistema da qualidade deve ser definido e documentado. Os superiores devem acompanhar o seu funcionamento, garantido que todos os requisitos sejam comprimidos, também para que possam desenvolver melhorias no setor, mas, principalmente, devem se basear nas boas práticas de fabricação (BRASIL, 2019).

#### 4.2.1 Boas Práticas de Fabricação

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) foram implementadas no Brasil a partir da RDC nº 314 de julho de 2001 (BRASIL, 2019), padronizando as ações da Vigilância Sanitária quanto às operações envolvidas em processos de fabricação de medicamentos. (BRASIL, 2019).

As BPF são as ferramentas mais importantes do Sistema da Garantia Qualidade, elas asseguram que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, de acordo com às normas de qualidade apropriadas. Dizem respeito tanto à produção como ao controle de qualidade (BRASIL, 2019).

As BPF também determinam que os processos de fabricação devem ser identificados, revisados e validados, com instruções e procedimentos escritos de forma clara, inequívoco e serem aplicáveis de forma específica às instalações. As etapas críticas e as mudanças do processo de fabricação devem ser validadas. Também determinam que todos os recursos necessários sejam disponibilizados, como pessoal devidamente treinado, instalações de áreas adequadas, equipamentos e serviços apropriados, materiais, recipiente e rótulos corretos, procedimentos e instruções aprovadas, de acordo com o Sistema da Qualidade, armazenagem e transporte adequados (BRASIL, 2019).

Segundo às BPF, quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementação de

ações corretivas e preventivas. Dependendo dos desvios e sua causa, os lotes do produto já comercializado, devem ser recolhidos. Suas reclamações devem ser examinadas, e investigadas, e medidas apropriadas devem ser adotadas em relação aos produtos com desvios (BRASIL, 2019).

A implementação das BPF permitiu tanto a padronização dos processos produtivos, quanto a segurança e a robustez deles, aprimorando conceitos de qualidade e gerando inovação ao processo produtivo da indústria farmacêutica (BRASIL, 2019).

#### 4.2.1.1 Validação

Os estudos de validação devem reforçar as BPF e serem conduzidos de acordo com procedimentos definidos. Segundo a RDC n° 47 de 21 de agosto de 2019 (BRASIL, 2019), os protocolos de validação de processos devem incluir, mas não somente se limitar os seguintes itens:

- Uma breve descrição do processo e uma referência a respectiva fórmula padrão;
- Funções e responsabilidades;
- Resumo de outros atributos e parâmetro (não críticos) que serão investigados ou monitorados durante a atividade de validação e as razões para sua inclusão;
- Lista dos equipamentos/instalações a serem utilizadas (incluindo equipamentos de medição/monitoramento/registros) juntamente com o status de calibração;
- Lista de metodologias analíticas e sua validação, conforme apropriado;
- Proposição de controle de processos, com critérios de aceitação e os motivos pelos quais cada controle de processo foi selecionado;
- Testes adicionais a serem realizados, com critérios de aceitação;
- Planos de amostragem e o seu racional;
- Métodos para registros e avaliação de resultados;
- Procedimento para liberação e certificação de lotes (se aplicável).

Além dos itens citados, a validação é dividida em Validação de Limpeza, Validação de Processos, Validação de Sistemas Computadorizados e Qualificação, conforme a RDC n° 47(BRASIL, 2019), as quais são ferramentas utilizadas pela garantia da qualidade para assegurar a segurança do processo ou produto.

Os testes de validação podem ainda serem realizados de três maneiras, retrospectivos, prospectivos ou concorrentes. A Validação de retrospectiva envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados. Validação de prospectiva é realizada antes do produto ser produzido para comercialização. E a Validação de concorrente é realizada em circunstâncias excepcionais, justificada por meio de benefícios aos pacientes, onde o protocolo de validação é executado concomitantemente com a comercialização dos lotes de validação. Entretanto a validação de retrospectiva não é recomendada, pois é baseada somente em histórico dos produtos, não garantindo a qualidade por si (BRASIL, 2019).

### **4.3 Planos de amostragem para não conformidades**

Segundo a NBR 5626 de 1985 (ABNT, 1985), os planos de amostragem são destinados, em princípio, para inspeção de lotes observando-se o plano escolhido, em função a sua curva de característica de operação (CCO), e oferece a proteção desejada ao produto (ABNT, 1985).

Os planos de amostragem podem ser realizados em produtos terminados, componentes e matéria-prima, operações, materiais em processamento, materiais estocados, operações de manutenção, procedimentos administrativos, relatórios e dados. (ABNT, 1985)

Dentro do plano de amostragem são seguidas algumas definições na NBR 5426:

- a) Inspeção: Processo de medir, ensaiar e examinar a unidade de produto ou comparar suas características com as especificações;
- b) Inspeção por Atributo: Inspeção segundo a qual a unidade de produto é classificada simplesmente como defeituosa ou não, em relação a um conjunto de requisitos.
- c) Unidade de produto: é a referência na inspeção, pode ser um artigo simples, um par, um conjunto, uma área, um comprimento, uma operação, um volume, um componente de um produto terminado ou o próprio produto terminado.
- d) Classificação de Defeitos: Um defeito é uma falta de conformidade a qualquer um dos requisitos especificados. Relação dos possíveis defeitos da unidade de produto, classificados segundo sua gravidade. Defeito crítico é aquele que pode produzir condições perigosas ou inseguras para quem usa ou mantém o produto, é também o defeito que pode impedir o funcionamento ou o desempenho de uma função importante de um produto mais complexo, defeito grave é aquele não crítico que

pode resultar em falha ou reduzir a utilidade do produto para o fim que se destina, e o defeito tolerável é aquele que não reduz a utilidade da unidade de produto para o fim a que se destina ou não influi no seu uso efetivo ou operação.

- e) Não-conformidade: a não-conformidade é expressa por termos de porcentagem defeituosa, ou em termo de defeitos por unidade.
- f) Nível de qualidade aceitável (NQA): máxima de porcentagem defeituosa que para fins de inspeção por amostragem, pode ser considerada satisfatória como média de um processo. O NQA juntamente com o código literal do tamanho da amostra, é usado para classificar os planos de amostragem.

Seguindo o guia da NBR 5427 para a utilização da norma NBR 5426 (ABNT, 1985), para realizar uma inspeção de qualidade de não conformidade deve-se seguir a sequência de operações, apresentado abaixo na Quadro 1.

**Quadro 1 – Sequência de operações a serem seguidas para o plano de amostragem.**

<b>Operações</b>	<b>Explicação</b>
1. Determinar o tamanho do lote	Tamanho do lote, estabelecido pelos critérios de formação do lote.
2. Escolher o nível de inspeção	Aconselhável utilizar o nível II, disponível no ANEXO A, Tabela 1 da NBR 5426/1985
3. Estabelecer a severidade da inspeção	No início do contrato ou produção utiliza-se regime normal.
4. Determinar o tamanho da amostra e o número de aceitação	Basear na tabela 2 da NBR 5426/1985
5. Inspeção da amostra	Após o término da amostragem realiza inspeção conforme estabelecida.

**Fonte: Autoria própria. (2022)**

O primeiro item é determinar o tamanho do lote, identificado no Quadro 2 – Codificação de Amostragem, e observar em qual intervalo o tamanho do lote se enquadra e escolher o nível de inspeção a ser utilizado.

**Quadro 2 – Codificação segundo o tamanho do lote para a amostragem.**

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

Fonte: NBR 5426 – Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos (1985).

Após determinar o tamanho do lote, identificar o intervalo com o nível de inspeção, deve-se seguir a amostragem e inspeção de qualidade conforme apresentado no Quadro 3.

**Quadro 3 – Plano de Amostragem Simples.**

Código de amostras	Tamanho da amostra	NQA																									
		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
		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	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
R	2000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

↓ - 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.

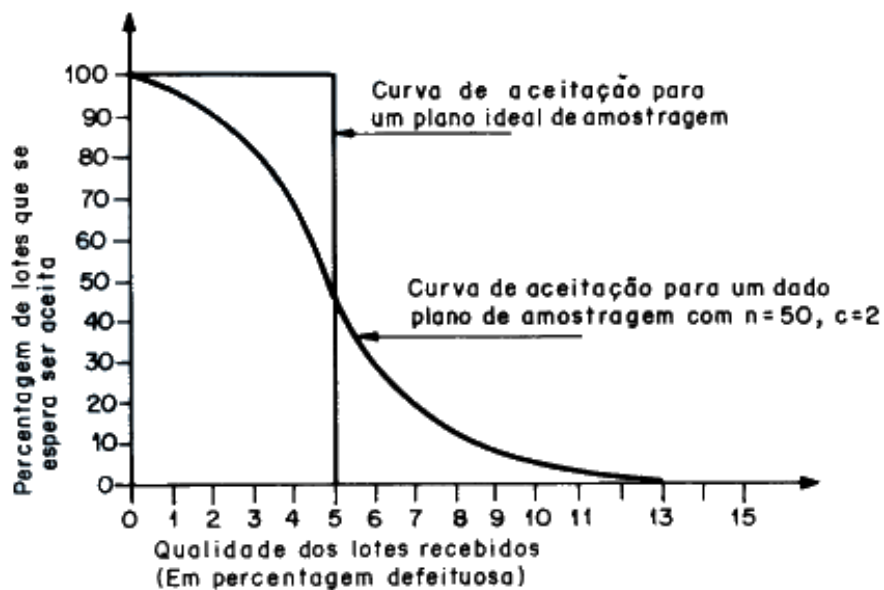
Fonte: NBR 5426 – Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos (1985).

O nível de inspeção II, amostragem simples e um valor de NQA igual a 2,5%, é o indicado para a implantação deste guia na rotina de trabalho de amostragem. Para que todas as indicações sejam utilizadas corretamente, é necessário analisar os processos da indústria em questão, tendo em vista que os níveis gerais de inspeção, que são I a III, utilizam inspeção não destrutiva, ou seja, as amostras retiradas podem voltar ao processo.

#### 4.3.1 Curva Característica de Operação

A Curva Característica de Operação (CCO) é uma curva que indica a proteção fornecida por um plano de amostragem, é a capacidade de discriminar vários graus de boa ou má qualidade, podendo ser calculado. A partir dela, é possível quantificar os riscos de certo plano de amostragem, sendo possível determiná-los estaticamente, descrevendo com precisão a quantidade de produto que se espera ser aceito. Tais cálculos baseados na teoria da probabilidade, fornece então dado para construção de uma curva mostrada na Figura 1. (ABNT, 1985)

Figura 1 – Curva Característica de Operação - NBR 5425



FONTE: ABNT, 1985, p. 11.

O desempenho de qualquer plano de amostragem pode ser mostrado graficamente. A Figura 1 compara o plano de amostragem simples, que por sua vez possui um tamanho de amostra igual a 50 unidade de produto e um número de aceitação de 2. Mostrando os possíveis níveis de qualidade e a probabilidade de aceitação de um lote inspecionado (ABNT, 1985).

#### 4.5 Relevância da Validação

Os órgãos sanitários de todos os países têm grandes preocupações na segurança qualidade e eficácia dos produtos farmacêuticos, já que se ligam diretamente com a economia e saúde social. Sendo o setor público responsável por determinar parâmetros de qualidade e seu cumprimento, sendo obrigação a indústria farmacêutica atender esses parâmetros (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

É de conhecimento algumas tragédias envolvendo medicamentos não controlados de forma adequada, como o caso do Diane 35, uma pílula anticoncepcional onde havia uma pílula a menos, sendo assim a mulher que estava fazendo seu uso acabou engravidando e por complicações a criança acabou falecendo. (FRIOCRUZ, 2008).

Outro caso, em 1998, foi de mulheres que engravidaram após utilizar o anticoncepcional Microvlar, onde o lote foi produzido para teste de máquina e acabou sendo comercializado, ao invés de conter os hormônios, o comprimido era composto por farinha. (FRIOCRUZ, 2008).

Porém não é somente para evitar tragédias que a inovação e criação de novas metodologia se faz necessária, é importante para o desenvolvimento de novos medicamentos, como o Canabidiol, desenvolvido pela Prati Donaduzzi e lançado pela indústria em 2020 no mercado nacional. O medicamento é feito a partir da Cannabis, mas contendo somente o Canabidiol, ou seja, sem o THC da planta. O medicamento é utilizado para tratamento de doenças, como epilepsia, esclerose múltipla, Parkinson, Alzheimer, ansiedade, esquizofrenia, autismo, síndrome das pernas inquietas e é um grande marco da indústria nacional, já que é o primeiro medicamento indicado para epilepsia, fazendo com que o seu tratamento seja muito mais acessível no Brasil. (DONADUZZI, 2020)

#### 4.6 Etapas produtivas de um comprimido

A produção dos medicamentos sólidos (comprimidos) acontece por compressão, que é posterior a etapa de granulação e mistura. A formulação do comprimido está diretamente ligada ao desenvolvimento farmacotécnico da granulação.

Processo de produção pode ser classificado por mistura simples, que ocorre por meio de agente, que promove a compressão direta, a mistura via seca, que é obtida a partir da pré-compressão, e a granulação via úmida, onde é obtida através de solução granulante e secagem.

A compressão é realizada em máquinas circulares, para garantir requisitos de qualidade e segurança, o processo ocorre com auxílio de punções (inferiores e superiores),

matrizes, guias e rolos compressores. Pode-se dividir o processo de compressão em 3 fases: (ABNT, 1985).

1. Alimentação: o pó flui de um funil de alimentação e enche a câmara formada pela matriz e pela punção inferior, com ajustes nas punções é possível determinar o peso do comprimido. O processo de transferência do pó ao funil de alimentação pode ocorrer manualmente, com auxílios de conchas, por gravidade com instalação de recipientes sobre o funil e por sistema a vácuo que exige mangueiras e filtros dedicados por produto. (MOISES, 2006)
2. Compressão: as punções compactam o granulado formando os comprimidos, a força de compressão define a dureza e a espessura do comprimido. (MOISES, 2006)
3. Ejeção ou expulsão: por meio de guias, a punção inferior sobe ao nível da mesa expulsando o comprimido, com auxílio de um raspador, o comprimido se desloca e é lançado para fora da máquina, então são conduzidos por calhas para sistema para desempoeirar e detectores de metal, e por fim para recipientes de acondicionamento. (MOISES, 2006)

Por fim, após concluído as etapas de compressão se houver a necessidade de um revestimento, os comprimidos são destinados para uma revestidora, onde recebem uma espécie de película que pode mascarar cheiro ou sabores. Caso não haja a necessidade de revesti-los, ou após o revestimento, são então encaminhados para as salas de emblistamento, onde os comprimidos são devidamente alocados em blister com a quantidade pré-determinada e vão para a embalagem, após isso são armazenados em caixas para envio aos comércios. (MOISES, 2006)



## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

Para ser desenvolvido o objetivo deste trabalho, foi realizado uma pesquisa aplicada, utilizando as normas de amostragem, como as NBR 5426 (1985), NBR 5427 (1985), ABNT (1985) e ANVISA (1985), onde foi possível a contemplação e compreensão das metodologias de amostragem.

A coleta dos dados foi dentro do setor produtivo de uma indústria farmacêutica, as coletas foram feitas de forma qualitativas. O acervo documental pesquisado e utilizado para realizar o trabalho é de suma importância, já que, através delas, foi possível desenvolver a metodologia.

### **5.1 Estudo de caso**

A indústria, onde foi desenvolvido o projeto pertence ao ramo de produtos farmacêuticos, e optou por desenvolver o estudo no setor da compressão e revestimento dos comprimidos, onde encontra-se a maior demanda produtiva.

O estudo foi feito em lotes que eram reprovados na inspeção visual do processo, em que apresentavam uma quantidade maior que a estabelecida em seu Procedimento Operacional Padrão.

No período de estudo, a indústria trabalhava com um sistema de amostragem que não era caracterizado, pois o método utilizado não tinha bases bibliográfica creditada.

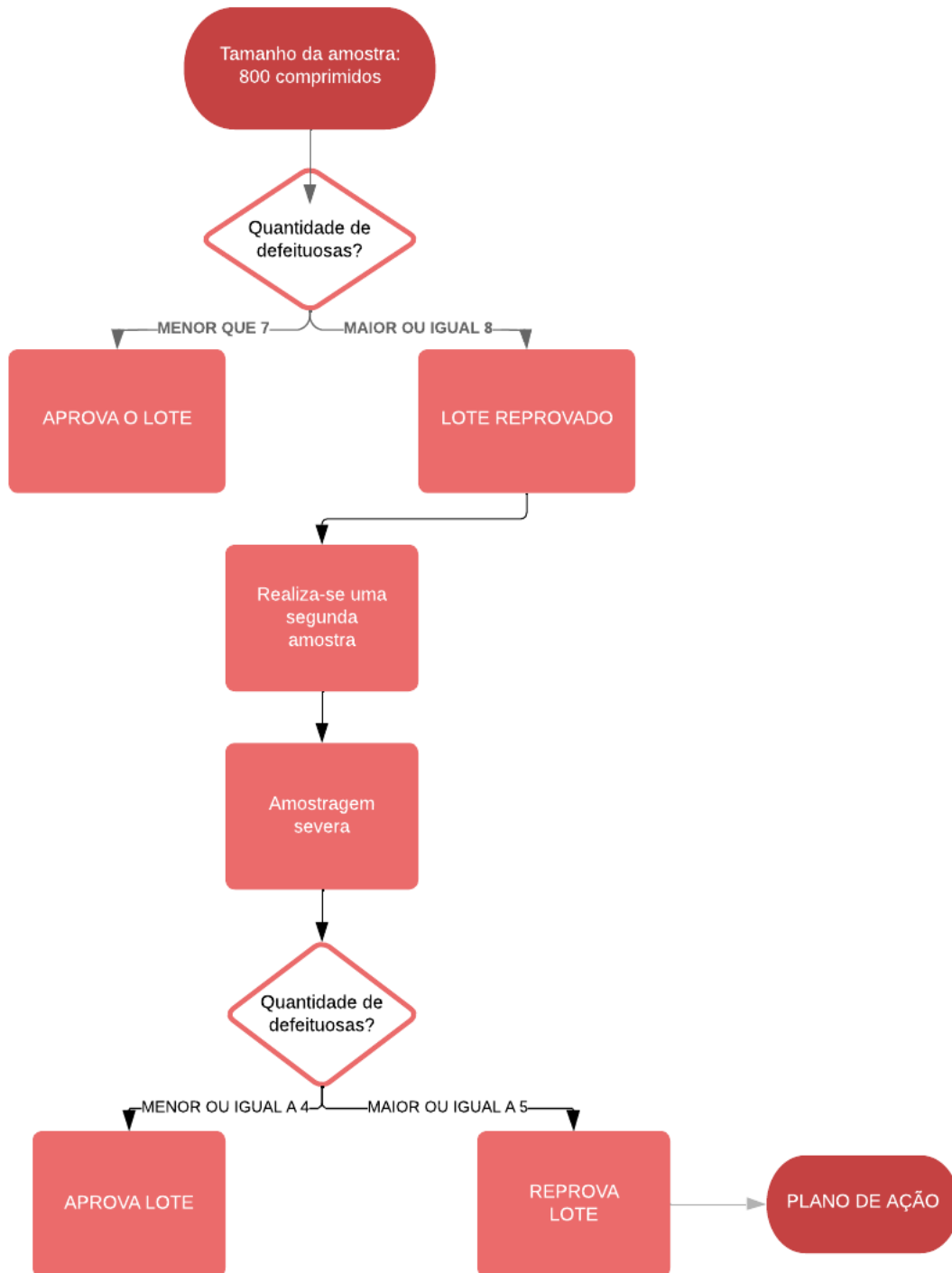
Como visto no decorrer do trabalho, seguindo os passos do plano de amostragem não conforme, foram coletados dados de produtos com tamanho do lote superior a 150000, utilizando o nível de inspeção II, pois o material é de categoria não destrutiva.

### **5.2 Inspeção simples**

Seguindo todos os passos já citados no trabalho, foi, então, desenvolvido um plano de amostragem, com documentação, procedimento operacional padrão com todas as especificações exigidas pelas normas, e assim possível treinamento dos colaboradores.

O fluxograma abaixo ilustra a sequência de operações a ser seguida neste tipo de amostragem:

Fluxograma 1 – Sequência de Operações



FONTE: Autoria própria. (2022)

Caso o lote seja reprovado uma segunda vez, após nova inspeção visual de forma mais severa, deve então seguir para um plano de ação interno, para ser entendido desde os processos iniciais o que pode ter causado a não conformidade e como será tratada.

Para que tudo seja documentado e arquivo para futuros questionamentos foram desenvolvidos documentos, onde o colaborador responsável pela amostragem deve preencher com toda a informações pertinentes, como apresentado no exemplo abaixo, na Figura 2.

**Figura 2 – Inspeção visual por defeitos encontrados**

PRODUTO: <b>Clor. Metformina 500mg comp.</b>		LOTE: <b>xxxxxx</b>	SALA UTILIZADA: <b>CP009</b>
<b>ASSINALAR TIPO DE DESVIU:</b>			
<input type="checkbox"/> CAPPING <input checked="" type="checkbox"/> MANCHA <input type="checkbox"/> REVESTIMENTO NÃO UNIFORME <input type="checkbox"/> LASCADO NA BORDA <input type="checkbox"/> OUTROS: _____		<input type="checkbox"/> ORIFÍCIO <input type="checkbox"/> RUGOSO E POROSO <input type="checkbox"/> PONTOS PRETOS <input type="checkbox"/> GRUDADOS <input type="checkbox"/> SOLTANDO REVESTIMENTO	
<b>REGISTRO DA INSPEÇÃO DO LOTE</b>			
Início da Inspeção:		Data: <b>21/10/2020</b> Hora: <b>08:35</b>	
Quantidade recebida do lote em Kg:		<b>xxxxx</b> Kg	
Responsáveis pela revisão: (nome/crachá)		Colaborador produção/xxxxxx Colaborador produção/xxxxxx Colaborador produção/xxxxxx _____/_____ _____/_____ _____/_____	
Término da Inspeção:		Data: <b>21/10/20</b> Hora: <b>15:10</b>	
Quantidade descartada em Kg		_____ <b>xxxxxx</b> _____ Kg	
Responsável CP pela avaliação (nome/crachá)		<b>Nome / crachá</b>	
Término da Amostragem:		Data: <b>21/10/20</b> Hora: <b>15:45</b>	
Resultado:		<input checked="" type="checkbox"/> <b>APROVADO</b> <input type="checkbox"/> <b>REPROVADO</b>	

**Cálculo de rendimento após etapa de amostragem.**

Calcular o rendimento deste processo produtivo.

$$\frac{\text{Peso prático obtido após esta etapa (Kg)}}{\text{Peso prático obtido na fase anterior (Kg)}} \times 100\% = \text{rendimento em \%}$$

$$\frac{\text{_____ (Kg)}}{\text{_____ (Kg)}} \times 100\% = \text{_____ \%}$$

Responsável/crachá: \_\_\_\_\_

Fonte: Autoria própria (2022).

O cálculo de rendimento após finalizada a inspeção deve ser feito pelo analista da qualidade, para poder ser avaliado se houve muitas perdas durante a amostragem.

### 5.3 Riscos da amostragem

Existe a possibilidade na inspeção por amostragem de um lote “bom” ser rejeitada e de um lote “ruim” ser aceito. Isto implica riscos tanto ao produtor quanto para o consumidor.

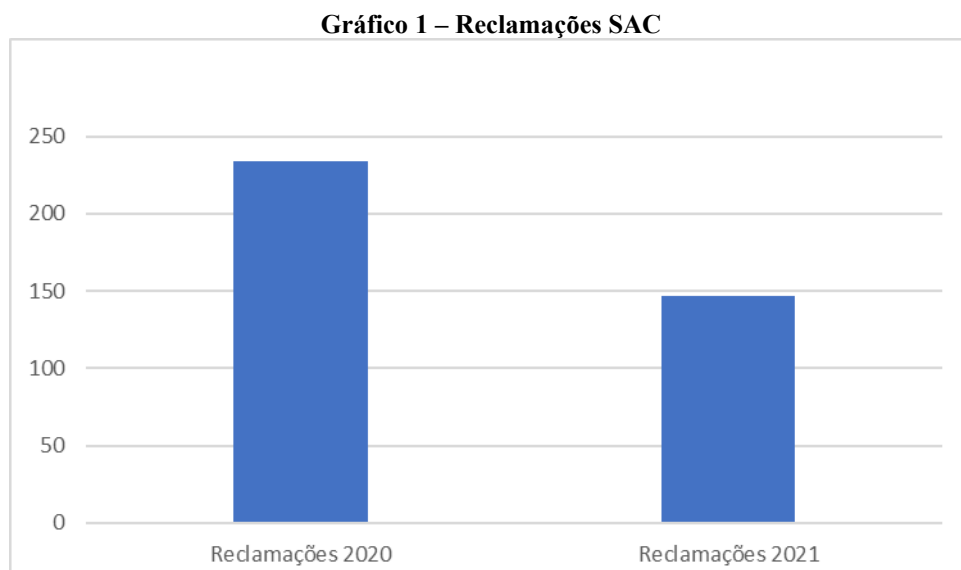
- Risco do produtor ( $\alpha$ ) é a probabilidade de que um lote “bom” venha a ser rejeitado pelo plano de amostragem. Este risco é estabelecido em conjunto com o valor máximo de qualidade (porcentagem de defeitos) que possa passar pelo plano, denominado de nível de qualidade aceitável (NQA).
- Risco do consumidor ( $\beta$ ) é a probabilidade de um lote “ruim” venha a ser aceito pelo plano de amostragem. Este risco é estabelecido em conjunto com o valor de qualidade insatisfatória que possa passar pelo plano, denominado de nível de qualidade inaceitável (NQI) ou também conhecido como fração defeituosa tolerável (FDT).

Um parâmetro importante é a CCO de um plano de amostragem. Ela relaciona a probabilidade de aceitação ( $P_a$ ) de um lote com a porcentagem de itens de amostragem, ou seja, o poder discriminatório dele em aceitar ou rejeitar um lote.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios de amostragem foram realizados durante 5 meses dentro da indústria e ao todo foram avaliados 10 lotes defeituosos, dentre lotes avaliados foram focados em 2 produtos, a Dipirona Monoidratada 500mg e o Paracetamol 500mg revestido, podendo então comparar a qualidade destes produtos avaliados, também por fisicamente serem produtos semelhantes.

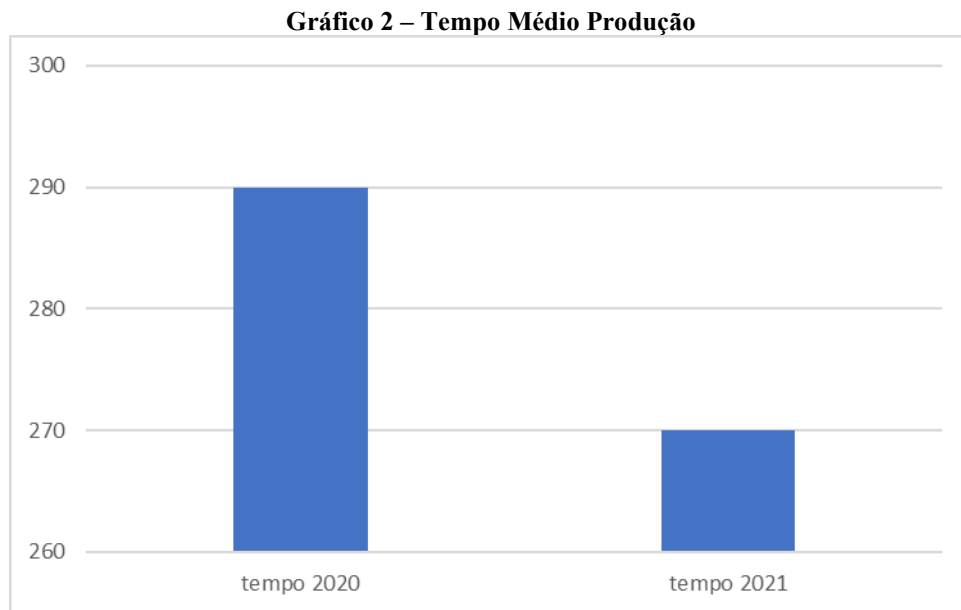
Foram levantados dados do SAC sobre as reclamações no período de 2020 e depois da implementação do processo em 2021. Observou-se uma diminuição das reclamações, via SAC da empresa, sobre esses produtos com os consumidores relatando alguma não conformidade. Os dados obtidos foram satisfatórios, em vista que, se a imagem da indústria perante o consumidor for boa, maior será sua venda, possibilitando seu crescimento e gerando mais empregos. O Gráfico 1 abaixo mostra os dados levantados.



**Fonte: Autoria Própria. (2022)**

Ao final do processo de avaliação, observou-se que houve uma diminuição no tempo médio gasto de produção destes medicamentos, já que, quando não havia a inspeção, muitas vezes o produto acabava tendo que voltar alguma etapa produtiva. No entanto, com a amostragem quando a não conformidade era detectada, já era possível facilmente resolve-la sem a necessidade de voltar algum processo produtivo.

Dados levantados no mesmo período das reclamações do SAC mostram essa melhoria no tempo médio em minutos gasto, o Gráfico 2 apresenta estes dados.



**Fonte: Autoria Própria. (2022)**

Com a diminuição de cerca de 6,9% no tempo é possível aumentar a produção anual dos produtos, trazendo várias vantagens, tanto a indústria quanto ao consumidor. A indústria produzindo mais consegue gerar mais lucros e melhorias dentro do seu processo, e, para o consumidor, levará à maior facilidade de encontrar o medicamento e a encontrar um valor mais justo nos produtos, ou até mesmo conseguir encontrá-los mais facilmente em farmácias dos Postos de Saúde, onde a medicação é dada gratuitamente.

De modo geral, foi possível melhorar a qualidade do produto, a imagem da empresa perante o consumidor e fazer com que o processo produtivo seja mais rápido e eficiente.

## **7. CONCLUSÃO**

Foram destacados fatores de grande relevância sobre os métodos estatísticos para a determinação do tamanho da amostra para a inspeção visual, com o propósito de firmar a credibilidade da indústria frente aos órgãos de inspeção do setor farmacêutico.

Como mencionado, a busca pela qualidade dos produtos e serviços é cada vez maior, então há essa necessidade de desenvolver planos e metodologias de alta eficiência e credibilidade, podendo trazer maior segurança para o consumidor.

O conteúdo do presente trabalho auxilia no processo de amostragem não conforme, tendo assim melhorias nos processos produtivos e na qualidade do produto, podendo identificar mais falhar e conseqüentemente aplicar as melhorias.

## REFERÊNCIAS

ANVISA, *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. 12. Jun 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/pt-br/orgaos/agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria?b\\_start:int=0](https://www.gov.br/pt-br/orgaos/agencia-nacional-de-vigilancia-sanitaria?b_start:int=0)  
Acesso em: 28 nov. 2022.

BRASIL, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde/ Diretoria Colegiada, **Resolução - RDC nº 301**, de 21 de agosto de 2019. São Paulo – SP. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064> Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde/ Diretoria Colegiada, **Instrução Normativa – IN nº 47**, de 21 de agosto de 2019. São Paulo – SP . Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-47-de-21-de-agosto-de-2019-211914011> Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL, ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos**. NBR 5426, de janeiro de 1985. São Paulo – SP Disponível em: <https://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=Njg1Nw%2C%2C>. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL, ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **Guia para inspeção por amostragem no controle e certificação de qualidade**. NBR 5425, de janeiro de 1985. São Paulo – SP Disponível em: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbnxhbGV4YW5kcmVzaGVyZW1ldGllZmZ8Z3g6NDI2MGYxNzZkNzk5ODI2OA> Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL, ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. **Guia para utilização da norma NBR 5426 – Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos**. NBR 5427, de Janeiro de 1985. São Paulo – SP. Disponível em: <https://www.target.com.br/produtos/normas-tecnicas/28857/nbr5427-guia-para-utilizacao-da-norma-nb-309-01-planos-de-amostragem-e-procedimentos-na-inspecao-por-atributos>. Acesso em: 19 set. 2021.

BRITO, A. C F.; PONTES, D. L.; **A Indústria Farmacêutica - Programa Universidade a Distância**. UNIDIS- Secretaria de Educação a Distância- Ministério da Educação- UFRN, 2010.

FERRAZ, G. H.; **Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e comprimidos revestidos**. FCF/ UPS. São Paulo – SP. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3500709/mod\\_resource/content/0/Comprimidos%20e%20comprimidos%20revestidos.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3500709/mod_resource/content/0/Comprimidos%20e%20comprimidos%20revestidos.pdf) . Acesso em 25 nov. 2022.

FRIOCRUZ, ENSP. **Schering é condenada (de novo) por anticoncepcional**. Publicado em 17 de Dezembro de 2008. Disponível em: <http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/3926>  
Acesso em 25 nov. 2022.



GÖRÖG, S. *The sacred cow: the questionable role of assay methods in characterizing the quality of bulk pharmaceuticals*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 36, p. 931-937, 2005.

JUNQUEIRA, C. A. **Determinação da pureza de fármacos por meio de métodos diretos e indiretos: vantagens e desvantagens**. Universidade do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/bruna/Downloads/000865299.pdf>. Acesso em: 10 maio 2021.

NASCIMENTO, A. A.; RODRIGUES, G. A.; CARDOSO, N. A.; VASCONCELOS, T. Y. L.; MARQUES, F. V. B. S.; MENDES, J. L.; LIMA, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Instituto Superior de Teologia Aplicada - INTA**, Ceará v. 28, n. 2, pp. 98-104, Jun. 2016; Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/304993264\\_AVALIACAO\\_DA\\_QUALIDADE\\_DE\\_COMPRIMIDOS\\_DE\\_ALPRAZOLAM\\_05\\_MG\\_ESTUDO\\_COMPARATIVO\\_ENTRE\\_MEDICAMENTOS\\_DE\\_REFERENCIA\\_GENERICO\\_E\\_SIMILAR](https://www.researchgate.net/publication/304993264_AVALIACAO_DA_QUALIDADE_DE_COMPRIMIDOS_DE_ALPRAZOLAM_05_MG_ESTUDO_COMPARATIVO_ENTRE_MEDICAMENTOS_DE_REFERENCIA_GENERICO_E_SIMILAR) Acesso em: 20 jun. 2021.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, L. **Análise térmica aplicada a fármacos e formulação farmacêuticas na indústria farmacêutica**. Química Nova, vol. 34, No. 7, 1224-1230, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/dfssC6vHxXWHcmKMgyKNCK/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 20 jun. 2021.

SANTOS, F. L. **Indústria farmacêutica durante os anos (nem tão) dourados: euforia e desencanto (1950-1960)**. Ponta Grossa, PR, ed. 33, v. 12, n 2, ago. 2020. São Paulo – SP Disponível em: [file:///C:/Users/bruna/Downloads/24013-Texto%20do%20artigo-75275-1-10-20200930%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/bruna/Downloads/24013-Texto%20do%20artigo-75275-1-10-20200930%20(1).pdf) Acesso em: 20 jun. 2021.

SEMPERE, J.; NOMEN, R. **Industria farmacêutica 4.0**. Universitat Ramon Llull, IQS School of Engineering. 2019. Disponível em: [https://www.recercat.cat/bitstream/handle/2072/443533/Industria%20farmaceutica%204\\_0.pdf?sequence=1](https://www.recercat.cat/bitstream/handle/2072/443533/Industria%20farmaceutica%204_0.pdf?sequence=1). Acesso em: 4 set. 2021.

SILVA, Felipe.; AMORIM, Marlene, RESENDE, David. **Um estudo sobre a aplicação dos conceitos e elementos da indústria 4.0 na produção de biomedicamentos**. Universidade de Aveiro, Portugal, 2020. p. 493-520, v. 20. n. 2. Disponível em: <https://producaoonline.org.br/rpo/article/view/3843/1918>. Acesso em: 10 abril 2022.