



Willians dos Anjos Pinto Portella

**Controle metrológico na indústria farmacêutica.
Uma contribuição à gestão de laboratórios de calibração
de instrumentos de processo.**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Metrologia, Área de Concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação, do Centro Técnico Científico da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio).

Prof. Orientador: Maurício Nogueira Frota, Ph.D.

Rio de Janeiro,
março de 2005.



Willians dos Anjos Pinto Portella

**Controle metrológico na indústria farmacêutica.
Uma contribuição à gestão de laboratórios de calibração
de instrumentos de processo.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Metrologia do Centro Técnico Científico da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora e homologada pela Coordenação Setorial de Pós-Graduação, formalizado pelas respectivas assinaturas:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Maurício Nogueira Frota
Orientador

Programa de Pós-Graduação em Metrologia (PósMQI/PUC-Rio)
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Armando Albertazzi Gonçalves Junior
Programa de Pós-Graduação em Metrologia Científica e Industrial
(PósMCI/USFC)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Andre Luis Gemal
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Diretor do Instituto Nacional do Controle de Qualidade na Saúde - INCQS

Prof. Dr. Gustavo Daniel Donatelli
Programa de Pós-Graduação em Metrologia Científica e Industrial
(PósMCI/USFC)
Universidade Federal de Santa Catarina

Coordenação Setorial de Pós-Graduação:

Prof. José Eugênio Leal
Coordenador Setorial de Pós-Graduação do
Centro Técnico Científico (PUC-Rio)

Rio de Janeiro, 15 de março de 2005.

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Willians dos Anjos Pinto Portella

Graduou-se em Engenharia Eletrônica em 1993. De 1987 a 1997 atuou na área tecnológica em centros de pesquisa e plataformas marítimas de produção. Em 2000 completou pós-graduação em Sistemas da Qualidade. Nos últimos sete anos é o responsável pelo laboratório de calibração da indústria farmacêutica GlaxoSmithKline, sediado no Rio de Janeiro, responsável pelo sistema de gestão metrológica. Dentre outras especializações é certificado como auditor líder para avaliações de sistema da qualidade (2000) e como “Green-Belt” para processo Lean Sigma.

Ficha catalográfica

Portella, Willians dos Anjos Pinto

Controle metrológico na indústria farmacêutica: uma contribuição à gestão de laboratórios de calibração instrumentos de processo / Willians dos Anjos Pinto Portella ; orientador: Maurício Nogueira Frota. – Rio de Janeiro : PUC-Rio, Centro Técnico e Científico, 2005.

211 f. ; 30 cm

1. Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Centro Técnico e Científico.

Inclui referências bibliográficas

1. Metrologia – Teses. 2. Gestão metrológica. 3. Indústria farmacêutica. 4. Padrões. 5. Não-conformidades. 6. Calibração. 7. Periodicidade da calibração de padrões metrológicos. I. Frota, Maurício Nogueira. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Centro Técnico e Científico. III. Título.

CDD: 389.1

A minha esposa Cristiane Portella pelo incentivo constante.

A minha filha Isabelle Portella por ser uma eterna fonte de inspiração.

A minha avó Edith Fonseca pelo exemplo de vida e dedicação.

Ao meu tio Carlos Portella, referência de sucesso e luta.

Aos meus irmãos Washington e Wilder pelo carinho e amizade.

Aos meus pais Nilton e Sônia Portella e a Deus pela
vida e a saúde que me fazem lutar.

Agradecimentos

A Coordenação Central da Pós-Graduação e Pesquisa da PUC-Rio pela bolsa parcial recebida e à Universidade como um todo pelo estimulante ambiente acadêmico de pesquisa proporcionado.

Ao meu amigo Professor Maurício Nogueira Frota, pelo estímulo, orientação, conhecimento e parceria para a realização deste trabalho.

A GlaxoSmithKline, em especial ao Gerente de Engenharia Alexandre Barros, pela oportunidade ímpar que me possibilitou cursar e finalizar o mestrado na PUC-Rio.

Aos meus amigos Carlos Eduardo, Luiz Alberto, Fábio Zander, Índia e Alfredo por todo apoio, parceria e carinho.

Aos professores que participaram da comissão examinadora.

A todos os professores, funcionários e companheiros do Programa de Pós-Graduação em Metrologia pelos ensinamentos e pela ajuda.

Resumo

Portella, Willians dos Anjos Pinto. **Controle metrológico na indústria farmacêutica. Uma contribuição à gestão de laboratórios de calibração de instrumentos de processo.** Rio de Janeiro, 2005. 211p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Metrologia. Área de Concentração: Metrologia para Qualidade e Inovação. Centro Técnico Científico da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Contribuindo para o desenvolvimento da confiabilidade metrológica, a presente dissertação de mestrado propõe um modelo integrado de gestão dos padrões metrológicos de referência utilizados na fabricação de medicamentos. Em sintonia às práticas laboratoriais e normas internacionais, o modelo proposto também incorpora o monitoramento de desempenho desses padrões e de instrumentos de processo utilizado entre calibrações sucessivas. O trabalho respalda-se em pesquisa relacionada às práticas correntes de gestão laboratorial conduzida junto a tradicionais laboratórios de calibração de instrumentos de processo da indústria farmacêutica. No contexto de distintas vertentes de análise, o modelo proposto incorpora os seguintes atributos considerados essenciais (i) gestão de padrões metrológicos; (ii) avaliação da relevância da instrumentação de processo para a qualidade; (iii) gestão para tratamento de não-conformidades; (iv) gestão da frequência de calibração dos instrumentos de processo; (v) gestão da calibração na fabricação e (vi) gestão da calibração na validação de processos críticos de fabricação de medicamentos. A referida pesquisa realizada junto a esse setor de fabricação de medicamentos envolveu 36 laboratórios selecionados dentre aqueles com comprovada experiência e tradição no setor, localizados nos Estados do Rio de Janeiro e de São Paulo, pólo industrial onde se concentram expressiva produção nacional de medicamentos (cerca de 70%). Cada uma das linhas de análise relacionadas aos seis atributos de gestão laboratorial acima mencionados fundamenta-se nos critérios de avaliação: qualidade, produtividade e confiabilidade metrológica.

Palavras-chave

Metrologia; gestão metrológica; indústria farmacêutica; padrões; não-conformidades; calibração; periodicidade da calibração de padrões metrológicos.

Abstract

Portella, Willians dos Anjos Pinto. **Metrological control in the pharmaceutical industry. Contribution to management of calibration laboratories of process instruments.** Rio de Janeiro, 2005. 211p. M.Sc. Dissertation - Postgraduate Programme in Metrology. Major Area fo research: Metrology for Quality and Innovation. Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro.

The development of metrological reliability has received in recent years increasingly attention from metrologists. Confidence in measurements is a prerequisite in the manufacturing of pharmaceutical products. The present Master's Dissertation formulates an integrated managerial model for dealing with metrological reference measuring standards (étalons) used in the pharmaceutical sector. In full compliance with international standards and best laboratory practices, the proposed model incorporates the monitoring of performance of standards and instruments used during two successive calibrations. The work is based on a search related to the best current laboratorial practices developed in connection with laboratorial management in their relation with traditional calibration labs of process instruments operating in the pharmaceutical industry. In this context, the proposed model incorporates the following lines of analysis considered as essential ingredients in the proposed metrological reliability approach: (i) management of metrological standards; (ii) evaluation of the relevance of the process instrumentation for quality control; (iii) management for non-conformity treatment; (iv) management of the frequency of calibration of the process instruments; (v) management of the calibration in the manufacturing process and (vi) management of the calibration in the validation of the critical processes of the pharmaceutical industry. 36 among the most traditional pharmaceutical labs located in the states of Rio de Janeiro and São Paulo – responsible for nearly 70% of all pharmaceutical products in the country – were selected for the survey. For the sake of metrological analyses, each one of the 6 requisites listed above, was based on assessment criteria which included quality, productivity and metrological reliability.

Key-words

Metrology; metrological management; pharmaceutical industry; measuring standards (étalons); non-conformity; calibration; interval of calibration of metrological standards.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	33
1.1 A indústria farmacêutica no Brasil: breve histórico	38
1.2 A calibração de instrumentos na indústria	41
1.2.1 A calibração para atendimento a requisitos	42
1.2.2 A calibração no controle de processo	43
1.2.3 A calibração como insumo da garantia da qualidade	44
1.3 A calibração na indústria farmacêutica	45
1.3.1 Categorias de laboratórios na indústria farmacêutica	47
1.3.2 Cenário atual	48
2. A CALIBRAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: PESQUISA JUNTO A LABORATÓRIOS DO SETOR	50
2.1 Caracterização da pesquisa	51
2.2 Fundamentos do recenseamento de dados	57
2.3 Construção do instrumento de coleta de dados	58
2.4 Validação do instrumento de coleta de dados	61
2.5 Aplicação do instrumento de coleta de dados	62
2.5.1 Seleção do método de aplicação	62
2.5.2 Seleção da amostra	65
2.5.3 Envio do questionário	66
2.6 Comentários sobre o índice de adesão à pesquisa	67
2.7 Análise de consistência das respostas	68
2.8 Consolidação dos dados da pesquisa	69
3. PRÁTICAS DE GESTÃO LABORATORIAL: DESENVOLVIMENTO DAS VERTENTES DE ANÁLISE	71
3.1 Gestão de padrões metrológicos	71
3.1.1 Calibração de padrões	74
3.1.1.1 Categorias de laboratórios utilizados para calibração	75
3.1.1.2 Critério para seleção de laboratórios	78
3.1.2 Critérios para avaliação de padrões após calibração externa	82
3.1.2.1 Análise das práticas declaradas	83

3.1.2.2	Síntese das práticas declaradas	89
3.1.2.3	Modelo proposto para prática de avaliação dos padrões	90
3.1.3	Estabilidade de padrões	93
3.1.3.1	Acompanhamento do desempenho	94
3.1.3.2	Verificação intermediária	97
3.1.4	Freqüência da calibração de padrões	99
3.1.4.1	Práticas declaradas	100
3.1.4.2	Práticas referenciadas em bibliográficas específicas	101
3.1.4.3	Prática proposta	102
3.1.5	Estrutura hierárquica de padrões	102
3.1.5.1	Impacto nos custos da calibração	103
3.1.5.2	Relevância na continuidade operacional do laboratório	105
3.1.5.3	Prática proposta	106
3.1.6	Recomendações para aplicação da nova abordagem de gestão	107
3.2	Instrumentação de processo para a qualidade: relevância	107
3.2.1	Caracterização do conceito	107
3.2.2	Classificação da instrumentação	108
3.2.2.1	Práticas declaradas	108
3.2.2.2	Práticas recomendadas pelo GAMP (2002)	109
3.2.2.3	Práticas adotadas por empresas certificadas ISO 9000	109
3.2.2.4	Prática proposta	110
3.2.3	Identificação para o usuário	112
3.2.3.1	Práticas declaradas	112
3.2.3.2	Prática proposta	113
3.3	Gestão de tratamento de não-conformidades	114
3.3.1	Caracterização do conceito	114
3.3.2	Padrões não-conformes: diagnóstico, impacto e tratamento	115
3.3.3	Instrumentos de processo não-conformes: diagnóstico, impacto e tratamento	116
3.3.4	Práticas declaradas	118
3.3.4.1	Considerações sobre a relevância	118
3.3.4.2	O procedimento de liberação do instrumento para uso	119
3.3.4.3	Inserção de medidas preventivas	120
3.3.4.4	Comissionamento e qualificação	121
3.3.5	Práticas referenciadas em literaturas especializadas	122
3.3.6	Prática proposta	123
3.4	Gestão da freqüência de calibração dos instrumentos de processo	126
3.4.1	Definição da freqüência inicial de calibração	127
3.4.1.1	Práticas referenciadas na literatura especializada	128
3.4.1.2	Prática proposta	131
3.4.2	Ajuste na freqüência de calibração	133
3.4.2.1	Práticas referenciadas na literatura especializada	133

3.4.2.2	Prática proposta	138
3.5	Gestão da calibração na fabricação	139
3.5.1	A calibração na visão da operação	140
3.5.2	Política de conscientização da operação	140
3.5.2.1	Prática proposta	141
3.5.3	Aplicação dos resultados da calibração na fabricação	141
3.5.3.1	Prática referenciada pela literatura especializada	142
3.5.3.2	Prática proposta	143
3.5.4	Registro dos limites operacionais	144
3.5.4.1	Prática proposta	145
3.5.5	Aquisição de instrumentos	145
3.5.5.1	Critérios referenciados na literatura especializada	146
3.5.5.2	Prática proposta	147
3.5.6	Planejamento da calibração	148
3.5.6.1	Calibração realizada no laboratório da fábrica	148
3.5.6.2	Calibração realizada em laboratório terceirizado	149
3.6	Gestão da calibração na validação de processos	151
3.6.1	Inserção do resultado da calibração no relatório de validação	152
3.6.1.1	Prática proposta	153
3.6.2	Calibrações entre revalidações	154
3.6.2.1	Calibrações pré e pós validação	155
3.6.2.2	Calibrações no período entre validações	155
3.6.2.3	Prática proposta	156
3.6.3	Ajuste dos instrumentos entre validações	156
3.6.3.1	Prática Proposta	157
4.	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	159
	REFERÊNCIAS	167
	APÊNDICES	173
	ANEXOS	205

Lista de siglas utilizadas

ABIFARMA - Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica.

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ASTM – American Society for Testing and Materials.

BIPM – Bureau Internacional de Pesos e Medidas.

BPL – Boas Práticas de Laboratórios.

CA – Critério de Aceitação.

CAPA – Corrective and Preventive Action.

CAT - Criticality Assessement Team.

CB – Comitê Brasileiro.

CFR – Code of Federal Regulations.

DMpd – Diferencial Máximo do Padrão.

EDF – Estabilidade Declarada pelo Fabricante.

Emad – Erro Máximo Admissível.

Emav – Erro Máximo Avaliado.

Emav1 – Erro Máximo Avaliado na Primeira Calibração.

ETE – Estação de Tratamento de Efluentes.

FDA – Food and Drugs Administration.

FEBRAFARMA – Federação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas.

FSCO - Frequência Segundo Critérios Operacionais.

GAMP – Boas Práticas na Automação da Fabricação.

GMP – Good Manufacturing Practicies.

GUM – Guia para Expressão da Incerteza de Medição.

IBP – Instituto Brasileiro do Petróleo.

IC – Instrumento Crítico.

IEC – International Electrotechnical Commission. (Comissão Internacional de Eletrotécnica).

ILAC – International Laboratory Accreditation Cooperation.

IM – Incerteza de Medição.

INC – Instrumento Não-Crítico.

INM – Instituto Nacional de Metrologia.

INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial.

ISO – International Organization for Standardization (Organização Internacional para a Padronização).

ISPE – International Society for Pharmaceutical Engineering (Sociedade Internacional de Engenheiros Farmacêuticos).

ISR – Instrumento sem Rotina.

IT – Instrução de Trabalho.

IVT – Institute of Validation Technology (Instituto de Tecnologia de Validação).

LIA – Limite Inferior de Aceitação.

LIC – Limite Inferior de Controle.

LIE – Limite Inferior de Especificação.

LIO – Limite Inferior de Operação.

LIT – Limite Inferior de Tolerância.

LSA – Limite Superior de Aceitação.

LSC – Limite Superior de Controle.

LSE – Limite Superior de Especificação.

LSO – Limite Superior de Operação.

LST – Limite Superior de Tolerância.

MCM – Melhor Capacidade de Medição.

Mdft – Maior Diferencial entre Tendências.

mfsg – Menor Fator de Segurança.

MRA – Mutual Recognition Arrangement.

MRB – Material Review Board.

NBR – Norma Brasileira Registrada.

NCSL – National Conference of Standards and Laboratories.

PCM – Planejamento e Controle da Manutenção.

PCP – Planejamento e Controle da Produção.

PMV – Plano Mestre de Validação.

PMAP - Process Measurement Assurance Program.

PósMQI – Programa de Pós-Graduação em Metrologia da PUC-Rio.

PósMCI – Programa de Pós-Graduação em Metrologia Científica e Industrial da UFSC.

PUC-Rio – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

RNC – Relatório de Não-Conformidade.

SBCC – Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação.

SEBRAE – Serviço de Apoio às Micro e Pequenas Empresas.

SI – Sistema Internacional de Unidades.

Tdmax – Tendência Máxima do Instrumento.

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina.

Umax – Maior Valor da Incerteza de Medição Expandida.

VIM – Vocabulário internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia.

VVC – Valor Verdadeiro Convencional.

Lista de figuras

Figura 1. Ciclo de fabricação e atividade laboratorial na indústria farmacêutica.	47
Figura 2. Relação da quantidade de detalhes obtidos de informação por tamanho da amostra. Fonte: Junker (1971).	59
Figura 3. Análise do método de aprovação de padrão, considerando critério de um décimo do erro tolerável pelos instrumentos de processo.	87
Figura 4. Exemplo de gráfico de acompanhamento do Diferencial Máximo do Padrão (DMpd).	96
Figura 5. Ilustração da distribuição de DMpd incluindo a linha de tendência.	97
Figura 6. Estrutura hierárquica de padrões de laboratórios sem padrão de referência.	103
Figura 7. Estrutura hierárquica de padrões de laboratórios com utilizam padrão de referência.	104
Figura 8. Primeiro critério para aumento na frequência de calibração (Portella, 2003).	136
Figura 9. Segundo critério para aumento na frequência de calibração (Portella, 2003).	136
Figura 10. Modelo de aceitação proposto por Albertazzi (2003).	142
Figura 11. Limites operacionais propostos com o uso do Emad .	143
Figura 12. Meios para registro dos limites operacionais.	144

Lista de quadros

Quadro 1. Avaliação das características dos métodos de aplicação do questionário.	64
Quadro 2. Resumo do retorno da pesquisa de recenseamento.	68
Quadro 3. Categorias de laboratórios usualmente contratados pela indústria farmacêutica.	75
Quadro 4. Prioridades dos critérios de seleção dos laboratórios utilizados para calibração dos padrões.	81
Quadro 5. Tabela para cálculo do Mdft dos padrões.	87
Quadro 6. Aspectos positivos e negativos associados aos critérios para avaliação dos padrões.	90
Quadro 7. Comparação de práticas declaradas de acompanhamento e os atributos propostos.	96
Quadro 8. Investimento acumulado requerido (Casos #1 e #2).	105
Quadro 9. Investimento acumulado requerido (Caso #1 modificado e Caso #2).	106
Quadro 10. Correlação do valor FT e frequência inicial de calibração.	130
Quadro 11. Tabela de Schumacher (Fonte: Novaski & Franco, 2000).	134