



JOÃO MIGUEL RODRIGUES FORMIGO

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Análise de Risco Associado à Redução de Testes Analíticos em Matérias-Primas

MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA E BIOQUÍMICA

Universidade NOVA de Lisboa
setembro 2023

Análise de Risco Associada à Redução de Testes Analíticos em Matérias-Primas

JOÃO MIGUEL RODRIGUES FORMIGO

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Daniel Filipe Arranca,
Engenheiro, Laboratórios Edol.

Coorientadores: Mário Fernando José Eusébio,
Professor Auxiliar, Universidade NOVA de Lisboa.

Júri:

Presidente: DOUTORA JOANA MARQUES MARTO,
Professora Auxiliar na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Vogais: DOUTOR PEDRO MIGUEL CALADO SIMÕES,
Professor Associado com Agregação na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

DOUTOR DANIEL FILIPE ARRANCA,
Engenheiro nos Laboratórios Edol.

Análise de Risco Associada à Redução de Testes Analíticos em Matérias-Primas

Copyright © João Miguel Rodrigues Formigo, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

À medida que esta importante etapa da minha jornada se completa, encontro-me numa profunda gratidão por todos aqueles que, de diversas maneiras, foram peças importantes desta história e contribuíram para a concretização deste trabalho.

No centro desta narrativa está o apoio incondicional dos meus Pais e Irmão, cujo amor e dedicação atuaram como os alicerces sólidos deste edifício que é a minha trajetória académica e profissional. Eles representam os arquitetos que, com mãos firmes, ergueram os pilares da minha jornada, sustentando-me com determinação e nutrindo-me com amor inquebrável. Em especial, à minha Mãe, cujo carinho, paciência e incentivo têm sido uma constante luz durante esta jornada.

À medida que me aprofundo nas memórias que moldaram a minha compreensão da vida, encontro nas minhas Avós as guardiãs dessas histórias, que me transmitiram não apenas narrativas de tempos passados, mas também lições imensuráveis de resiliência.

Aos meus amigos de longa data, cujas vidas se entrelaçaram com a minha, atuaram como tijolos que fortaleceram as paredes deste edifício. Mesmo com o tempo e a distância a testemunharem a evolução das nossas histórias individuais, a amizade que partilhamos continuou a ser uma fundação sólida. Um obrigado em especial à Beatriz Nunes, Daniel Coelho, Joana Agostinho, Laura Tadeia, Pedro Nunes e Rúben Teimas.

Na Universidade, encontrei companheiros de viagem que contribuíram para a riqueza da minha experiência. Cada colega representa uma pedra angular nesta construção, criando uma estrutura de apoio que me sustentou nos momentos de desafio. As memórias compartilhadas e as lições aprendidas ao lado destes amigos são parte integrante do edifício da minha formação. Um obrigado em especial à Marta Andrade, Leonor Magalhães, Liliana Olim, Marta Marques.

Ao Engenheiro Daniel Arranca, orientador que me guiou ao longo desta jornada, cuja orientação se revelou como uma verdadeira bússola, vejo nele um farol que vai além da função de mentor. Percebeu que esta jornada é mais do que um estudo; é uma conjugação de aprendizagem e partilha de ideias.

Ao Professor Mário Eusébio, cujos conselhos e orientação foram uma luz orientadora neste mundo profissional, desejo expressar a minha profunda gratidão. Não apenas compartilhou conhecimento valioso, mas também desempenhou o papel de guia experiente nesta jornada.

A todos aqueles que embora mais tarde tenham entrado na minha vida e, de várias formas, acrescentaram os seus tijolos únicos a esta edificação, a minha mais profunda gratidão. Cada um de vocês é uma peça essencial neste complexo projeto da minha vida, e o impacto de cada contribuição permanecerá na estrutura das minhas experiências. Em especial agradecimento a quem sabem quem.

“The biggest risk is not taking any risk.”

- Mark Zuckerberg

RESUMO

Este estudo foi conduzido em um laboratório farmacêutico com o objetivo de investigar e analisar a redução de ensaios analíticos em matérias-primas. A motivação central foi otimizar a gestão de riscos associada a essa abordagem, reduzir os custos e o tempo envolvidos nas análises, ao mesmo tempo em que se garantia a qualidade das matérias-primas e do produto final.

O principal objetivo deste estudo foi identificar oportunidades para reduzir o número de ensaios analíticos em matérias-primas, mantendo a qualidade do produto. Especificamente, buscamos identificar e quantificar os riscos envolvidos nessa redução e avaliar o impacto financeiro e de tempo dessa abordagem.

Durante esta investigação, realizamos uma análise detalhada de várias metodologias de gestão de riscos, levando em consideração dados da empresa dos últimos dez anos (2012-2022). Inicialmente, identificamos que havia um total de 126 matérias-primas (MPs) de excipientes, 9 de conservantes e 34 de APIs disponíveis para análise. A identificação dos riscos revelou um risco crítico associado à possível redução de um ensaio específico em matérias-primas, o qual poderia resultar na não detecção de defeitos, afetando adversamente a qualidade das matérias-primas e do produto final.

Avaliamos os riscos utilizando a metodologia FMECA e categorizamos 10% como aceitáveis, 67% como não aceitáveis e 22% sujeitos a decisão.

A análise de mitigação de risco permitiu a redução total de 26,41% nos ensaios analíticos estudados, com reduções significativas em excipientes (39,3%) e conservantes (29,0%).

Para contextualizar, das mesma 126 MPs de excipientes disponíveis, analisamos 11 delas, enquanto os conservantes e APIs foram completamente analisados, totalizando 9 e 34 MPs, respectivamente.

Com base nas avaliações efetuadas, concluímos que a redução de ensaios analíticos em matérias-primas no laboratório EDOL é viável e vantajosa. Ao extrapolar os resultados para todas as matérias-primas disponíveis, estimamos uma economia potencial realista de aproximadamente 25341,27€/ano. Em resumo, este estudo oferece uma base sólida para a implementação de estratégias de redução de ensaios analíticos na indústria farmacêutica, com resultados quantificados na sua eficácia e benefícios financeiros significativos, considerando a extensa variedade de matérias-primas disponíveis.

Palavras-Chave: Avaliação de Risco, Controle de Qualidade, Gestão de riscos, FMECA, Matérias Primas

ABSTRACT

This study was conducted within a pharmaceutical laboratory, aiming to investigate and analyze the reduction of analytical tests on raw materials. The central motivation behind this research was to optimize risk management associated with this approach, reduce costs, and minimize the time required for analysis, all while ensuring the quality of raw materials and the final product.

The primary objective of this study was to identify opportunities for reducing the number of analytical tests on raw materials while maintaining product quality. Specifically, we sought to identify and quantify the risks associated with this reduction and evaluate the financial and time impact of this approach.

Throughout this investigation, we conducted a comprehensive analysis of various risk management methodologies, taking into account company data from the past ten years (2012-2022). Initially, we identified a total of 126 raw materials (RMs), comprising 9 excipients and 34 active pharmaceutical ingredients (APIs) available for analysis. The risk identification process revealed a critical risk associated with the possible reduction of specific tests on raw materials, which could potentially result in undetected defects, thereby adversely affecting the quality of raw materials and the final product. We evaluated the risks using the FMECA methodology and categorized them as 10% acceptable, 67% unacceptable, and 22% requiring further decision-making.

The risk mitigation analysis led to a total reduction of 26.41% in the analyzed analytical tests, with significant reductions observed in excipients (39.3%) and conservantes (29.0%).

To provide context, we conducted analyses on 11 of the 126 excipient RMs, while conservantes and APIs were comprehensively assessed, totaling 9 and 34 RMs, respectively.

Based on our assessments, we concluded that reducing analytical tests on raw materials within the EDOL laboratory is both feasible and advantageous. Extrapolating the results to encompass all available raw materials, we estimated a realistic potential cost savings of approximately 25,341.27€/year. In summary, this study provides a solid foundation for the implementation of strategies aimed at reducing analytical tests in the pharmaceutical industry, supported by quantified results that underscore its effectiveness and significant financial benefits, especially considering the wide variety of available raw materials.

Keywords: Risk Assessment, Quality Control, Risk Management, FMECA, Raw Materials

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Enquadramento	1
1.2	Objetivo	2
2	CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA	5
2.1	Definições Teóricas	5
2.2	Caracterização da Empresa EDOL	6
2.2.1	História	6
2.2.2	Estrutura Organizacional	6
2.2.3	Serviços e Produtos.....	8
2.2.4	Contextualização das Matérias-Primas na Indústria Farmacêutica e na Empresa em Estudo	9
2.3	Riscos Abordados.....	14
2.4	Estrutura Normativa e Contexto Legal.....	17
2.4.1	Entidades Reguladoras	17
2.4.2	Organizações de Padrões na Qualidade Industrial.....	18
2.4.3	Documentação Reguladora com Base nos Reguladores.....	20
2.4.4	Apresentação de Informações Reguladoras.....	21
2.4.5	Autorização de Introdução no Mercado (AIM).....	22
2.5	Gestão do Risco	23

2.5.1	Avaliação do Risco.....	26
2.5.2	Controlo do Risco	36
2.5.3	Revisão do Risco.....	38
2.6	Técnicas Analíticas.....	38
2.6.1	Caracterização dos Testes	40
2.7	Ensaio Analítico.....	41
2.8	Métodos Estatísticos.....	43
2.9	Amostragem	45
3	METODOLOGIA.....	47
3.1	Planificação do Trabalho.....	47
3.2	Recolha e Processamento de Base de Dados	49
3.3	Análise de Risco - FMECA	55
3.3.1	Priorização do Risco.....	55
3.3.2	Ocorrência.....	59
3.3.3	Severidade.....	73
3.3.4	Detetabilidade	82
3.3.5	Nível do Risco.....	85
3.4	Análise de Risco - Estatística	89
3.4.1	Shapiro-Wilk.....	89
3.4.2	Outliers	90
3.4.3	Cartas de Controlo	91
3.4.4	Capacidade de um Processo.....	93
3.4.5	Teste T de Student.....	94
3.4.6	Teste U de Mann-Whitney	96
3.5	Mitigação do Risco	97
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	99
4.1	Introdução Analítica	99

4.2	Caracterização da Análise do Risco	101
4.2.1	API.....	101
4.2.2	Conservante	141
4.2.3	Excipiente	160
4.2.4	Geral.....	181
4.3	Caracterização da Mitigação do Risco	185
5	AVALIAÇÃO ECONÓMICA	202
5.1	Redução Tempo.....	202
5.2	Redução Custos	206
6	CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	211
6.1	Trabalhos Futuros.....	213
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	215
	ANEXO A - PARÂMETROS ESTATÍSTICOS	219
	ANEXO B - ANÁLISE DE RISCO.....	223
	ANEXO C - MITIGAÇÃO DE RISCO.....	275
	ANEXO D - ENSAIOS REDUZIDOS.....	295

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1- Esquema Gestão de Risco.....	2
Figura 2.1 - Estrutura Organizacional do Grupo EDOL.....	6
Figura 2.2 - Portfólio Global do Grupo EDOL.....	7
Figura 2.3 - Serviços Presentes no Laboratório EDOL.....	8
Figura 2.4 - Fluxograma de Processos no Laboratório EDOL.....	10
Figura 2.5 - Fluxograma da Validação de Métodos Analíticos no Laboratório EDOL.....	13
Figura 2.6 - Categorias dos Diferentes tipos de Riscos de Fornecimento.....	15
Figura 2.7 - Categorias dos Diferentes Tipos de Riscos Profissionais.....	16
Figura 2.8 - Classificações dos Tipos de Cooperação Internacional.....	18
Figura 2.9 - Enquadramento da Gestão de Risco.....	23
Figura 2.10 -Esquema Global da Gestão de Risco á Qualidade.....	25
Figura 2.11 - Fatores de Influência à Estabilidade.....	28
Figura 2.12 - Metodologias de Análise de Risco.....	31
Figura 2.13 - Fluxograma de Decisão para a Elaboração da FMECA.....	35
Figura 2.14 - Hierarquização das Medidas de Controlo.....	37
Figura 2.15 - Esquema de Representação do Processo de Redução de Riscos.....	37
Figura 2.16 - Esquema dos vários Métodos analíticos.....	39
Figura 3.1 - Fluxograma dos Passos Efetuados na Metodologia.....	52-54
Figura 3.2 - Fluxograma de Como Avaliar a Qualificação e Avaliação do Fornecedor Para as Diferentes MP.....	66
Figura 4.1 – Percentagem das Categorias das Matéria-Prima Existentes para Análise no EDOL.....	100
Figura 4.2 – Percentagem das Categorias das Matérias Primas Sob Estudo no EDOL.....	100
Figura 4.3 – Percentagem da Quantidade de Ensaios Analíticos por Categorias de MP Sob Estudo no EDOL.....	101

Figura 4.4 - Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes API em Estudo.....	137
Figura 4.5 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes API em Estudo	138
Figura 4.6 - Percentagem e Resultados Gerais Para os Diferentes API em Estudo	140
Figura 4.7 - Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Conservantes em Estudo..	157
Figura 4.8 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Conservantes em Estudo.....	157
Figura 4.9 - Percentagem e Resultados Gerais Para os Diferentes Conservantes em Estudo.....	159
Figura 4.10 - Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Excipientes em Estudo..	177
Figura 4.11 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Excipientes em Estudo.....	178
Figura 4.12 - Percentagem e Resultados Gerais Para os Diferentes Excipientes em Estudo	180
Figura 4.13 - Resultados da Distribuição por Categoria Para todas as MP em Estudo	181
Figura 4.14 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para Todas as MP em Estudo	181
Figura 4.15 - Percentagem e Resultados Gerais Para Todas as MP em Estudo.....	184
Figura 4.16 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os API em Estudo.....	193
Figura 4.17 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Conservantes em Estudo.....	193
Figura 4.18 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Excipiente em Estudo.....	193
Figura 4.19 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os API em Estudo	195
Figura 4.20 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Conservantes em Estudo.....	196
Figura 4.21 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Excipientes em Estudo	197
Figura 4.22 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para Todas as MP em Estudo	198
Figura 4.23 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para Todas as MP em Estudo.....	201
Figura 6.1 - Coeficientes ai para o teste de normalidade de Shapiro- Wilk.	219
Figura 6.2 - Coeficientes ai para o teste de normalidade de Shapiro- Wilk.....	220
Figura 6.3 - Tabela de distribuição t student.....	221

Figura 6.4 - Tabela de Distribuição teste U de Mann-Whitney.....	222
--	-----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 - Comparação Entre Diferentes Metodologias de Avaliação de Risco.....	32
Tabela 2.2 - Tabela de Classificação dos Ensaios Quanto á Sua Categoria e Tipologia.....	41-44
Tabela 3.1 - Tabela de Escala de Nível de Risco Para a Ocorrência.....	55
Tabela 3.2 - Tabela de Escala de Nível de Risco Para a Severidade.....	57
Tabela 3.3 - Tabela de Escala de Nível de Risco Para a Detetabilidade.	58
Tabela 3.4 - Critérios Estabelecido Para o Número de OOS's.....	59
Tabela 3.5 - Critérios Estabelecido Para a Análise CPK.....	60
Tabela 3.6 - Critérios Estabelecidos Para o Teste T Student e Teste U de Mann-Whitney.....	61
Tabela 3.7 - Critérios Estabelecidos Para a Caracterização do Ensaio.	62
Tabela 3.8 - Critérios Estabelecidos para o Número de Lotes Analisados.	63
Tabela 3.9 - Critérios Estabelecidos para as Auditorias.....	67
Tabela 3.10 - Critérios Estabelecidos Para as Reclamações e Fornecimento de Documentação Técnica.	68
Tabela 3.11 - Critérios Estabelecidos Para a Higroscopicidade.....	70
Tabela 3.12 - Critérios Estabelecidos Para a Termolabilidade.....	71
Tabela 3.13 - Critérios Estabelecidos Para a Oxidabilidade.....	72
Tabela 3.14 - Critérios Estabelecidos Para o Tipo de MP.	74
Tabela 3.15 - Critérios Estabelecidos Para a Classificação do Produto Final.	75
Tabela 3.16 – Tabela de conversão de dose animal em dose humana.....	77
Tabela 3.17 - Critérios Estabelecidos Para o NOAEL.....	78
Tabela 3.18 - Critérios Estabelecidos Para o PDE.....	79
Tabela 3.19 - Critérios Estabelecidos Para a Quantidade Relativa em Produto Final.....	80
Tabela 3.20 - Critérios Estabelecidos Para a Duração Prevista de Tratamento do Produto Final	81
Tabela 3.21 - Critérios Estabelecidos Para a Periodicidade da Análise.....	83

Tabela 3.22 - Critérios Estabelecidos Para a Detetabilidade Durante o Fabrico	84
Tabela 3.23 - Estrutura da Matriz Para o Cálculo do Risco Associado à Redução de Ensaios Analíticos em Matérias Primas	86
Tabela 3.24 - Matriz de Nível de Risco.....	87-89
Tabela 3.25 - Estrutura da Matriz Para a Mitigação do Risco Associado à Redução de Ensaios Analíticos em Matérias Primas	98
Tabela 4.1 – Dados do Número de MP’s Analisadas.....	99
A Tabela 4.2 - Apresenta Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS’s em API	102-106
Tabela 4.3 - Matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em API.....	107-108
Tabela 4.4 - Matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em API.....	110-111
Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API.....	112-120
Tabela 4.6 - Matriz de Calor Para os Valores de NOAEL em Humanos Para as Diferentes Matérias Primas em API.....	121-122
Tabela 4.7 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em API.....	123-124
Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API.....	126-135
Tabela 4.9 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS’s em Conservantes	141-142
Tabela 4.10 - Matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em Conservantes	143
Tabela 4.11 - Matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em Conservantes	144
Tabela 4.12 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em Conservantes	145
Tabela 4.13 - Matriz de Calor Quantidade Relativa em Produto Final às Matérias Primas Conservantes	147
Tabela 4.14 - Matriz de Calor Para os Valores de NOAEL em Humanos Para as Diferentes Matérias Primas em Conservantes.....	148
Tabela 4.15 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Conservantes	149-151
Tabela 4.16 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Conservantes.....	152-154
Tabela 4.17 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS’s em Excipientes	160
Tabela 4.18 - Matriz de Calor Para a Qualificação e Avaliação do Fabricante e Fornecedor em Excipientes.....	162
Tabela 4.19 - Matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em Excipientes.....	164

Tabela 4.20 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em Excipientes.	165-168
Tabela 4.21 - Matriz de Calor Quantidade Relativa em Produto Final às Matérias Primas em Excipientes	169
Tabela 4.22 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Excipientes	170-172
Tabela 4.23 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Excipientes.....	173-175
Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco.....	185-192
Tabela 4.25 - Percentagem de Ensaios Reduzidos Após Mitigação do Risco Para Cada Categoria de MP	198
Tabela 5.1 – Tempo Médio de Análise para cada Ensaio em Estudo.....	202-204
Tabela 5.2 – Tempo e Percentagem de Tempo Reduzido Após Mitigação do Risco em Estudo	205
Tabela 5.3 - Ordenado Praticado no Laboratório EDOL.....	206
Tabela 5.4 – Custos Anuais à Empresa Devidos Pagamento de Ordenados.....	207
Tabela 5.5 - Custo Economizado Através do Estudo Elaborado	207
Tabela 5.6 - Tempo e Percentagem de Tempo Reduzido Após Mitigação do Risco em Estudo Extrapolado Para as 126 MP de Excipientes, Utilizando três Perspetivas Diferentes	208
Tabela 5.7 - Tempo e Percentagem de Tempo Reduzido Após Mitigação do Risco em Estudo Extrapolado Para Todas as MP Incluído as 126 MP de Excipientes, Utilizando três Perspetivas Diferentes.....	209
Tabela 5.8 - Custo Economizado Através do Estudo Extrapolado Para Todas as MP Incluído as 126 MP de Excipientes, Utilizando três Perspetivas Diferentes.....	209
Tabela 6.1 - Tabela Análise de risco para API	224
Tabela 6.2 - Tabela Análise de risco para Comservantes.....	249
Tabela 6.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes	259
Tabela 6.4 - Tabela Mitigação de risco para API.....	275
Tabela 6.5 - Tabela Mitigação de risco para Conservante	288
Tabela 6.6 - Tabela Mitigação de risco para Excipiente	291
Tabela 6.7 - Tabela percentagem de ensaios reduzidos para todas as MP	295

SIGLAS E ACRÓNIMOS

AES – “Atomic Emission Spectrometry”

API – “Active Product Ingredient”

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CGMP – “Current Good Manufacturing Practices”

CQ – Controlo de qualidade

EP – “European Pharmacopeia”

ETA – “Event Tree Analysis”

EU – União Europeia

FDA – “Food and Drug Administration”

FDSM – Ficha de Dados de Segurança de Material

FMEA – “Failure Mode Effects Analysis”

FMECA – “Failure Mode, Effects and Criticality Analysis”

FTA – “Fault Tree Analysis”

FTIR – “Fourier Transformed Infrared”

HACCP – “Hazard Analysis and Critical Control Point”

HAZOP – “Hazard and Operability Study”

ICH - International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals
for Human Use

LSC – Limite Superior da Carta

LC – Linha Central

LIC – Limite Inferior da Carta

MS – “Mass Spectrometry”

MPA – Matéria Prima

NPR – Número Prioritário de Risco

NOAEL – “No-Observed-Adverse-Effect Level ”

OMS – Organização Mundial da Saúde

PDE – “Permitted Daily Exposure”

1 INTRODUÇÃO

1.1 Enquadramento

A indústria farmacêutica desempenha um papel fundamental na pesquisa, desenvolvimento, comercialização e distribuição de substâncias medicinais, sendo uma atividade que requer licenciamento especializado. O surgimento de muitas das empresas farmacêuticas remonta ao final do século XIX e início do século XX, com avanços científicos significativos ocorrendo principalmente nas décadas de 1920 e 1960 [1].

Nos últimos anos, assistimos ao surgimento de medicamentos genéricos, que compartilham a mesma formulação que os medicamentos de marca registada [2]. No entanto, isso representou uma evolução importante no mercado farmacêutico, permitindo a disponibilidade de tratamentos mais acessíveis e tornando a terapia medicamentosa mais acessível para uma maior parcela da população.

Ao perseguir os seus objetivos e evoluções, as empresas ficam expostas a uma ampla gama de riscos, que podem ser extremamente prejudiciais à concretização de seus planos e metas [3].

A gestão de risco na indústria farmacêutica é um aspeto crítico para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos farmacêuticos, que envolve uma abordagem holística e estruturada para identificar, avaliar e mitigar os riscos associados a todas as fases do ciclo de vida de um medicamento, desde a pesquisa e desenvolvimento até a fabrico e distribuição [4].

Para esse cumprimento, é imprescindível que as empresas estejam em total conformidade com as normas e regulamentos rigorosos que regem esta indústria altamente regulamentada, estabelecendo canais de comunicação eficazes com entidades reguladoras relevantes.

Portanto, à medida que a indústria farmacêutica continua a evoluir e a enfrentar desafios complexos, a abordagem da gestão de riscos torna-se cada vez mais essencial para garantir que as empresas possam continuar a fornecer tratamentos seguros e eficazes para o bem-estar da população. A busca por inovação e lucratividade deve ser equilibrada com a responsabilidade e o compromisso de colocar a segurança dos pacientes em primeiro lugar.

Dessa forma, é responsabilidade das organizações implementar procedimentos de gestão de riscos eficazes, os quais devem se assemelhar às fases seguintes da Figura 1.1:



Figura 1.1- Esquema Gestão de Risco, Adaptado de [5]

1.2 Objetivo

Aquando da recepção das matérias-primas (MPs), estas são submetidas a uma quarentena até que os testes laboratoriais confirmem as suas propriedades e que todos os resultados estejam dentro das especificações. Somente após a sua libertação, as MPs são disponibilizadas para seguir para a produção, de acordo com as ordens de fabrico associadas a cada lote.

O período decorrido entre a recepção da MP e a sua libertação para a produção é conhecido como lead time [17]. Devido ao tempo que estas análises podem levar para serem dadas como concluídas, devido a alguns desses testes serem morosos, há consigo um custo para a empresa, bem como um maior lead time, que por sua vez também terá custos associados.

A redução dos tempos de análise das matérias-primas não apenas diminui os custos associados ao processo, mas também permite que a empresa responda mais rapidamente às flutuações na procura do mercado. Isto pode conduzir a uma melhor gestão de stocks, à redução de desperdícios e a custos

operacionais mais baixos. Além disso, a capacidade de disponibilizar as matérias-primas de forma mais eficaz para a produção pode resultar numa maior satisfação dos clientes devido a prazos de entrega mais curtos e a uma maior flexibilidade na produção.

O objetivo desta tese centra-se na busca pela otimização dos processos de identificação e análise das matérias-primas (MPs) na fase de receção, com o propósito de reduzir os custos e o lead time associados a essas atividades. A importância dessa otimização reside no impacto direto que esses fatores têm sobre a eficiência e a competitividade da empresa.

A dissertação assenta, portanto, no pilar fundamental:

Avaliação do risco associado à redução de ensaios analíticos em matérias-primas no laboratório EDOL.

Nesse contexto, a avaliação de risco é uma abordagem crítica para determinar quais testes analíticos podem ser reduzidos completamente ou que possa haver uma diminuição da sua periodicidade de análise sem comprometer a qualidade das matérias-primas e a integridade da produção.

A premissa deste estudo reside na análise de dados de cada matéria-prima em investigação, com ênfase nos seguintes capítulos:

- Identificação do risco
- Construção da Análise de Risco
- Cálculo da Análise de Risco
- Controlo do Risco
- Mitigação do Risco

Ao realizar uma avaliação de risco adequada, baseada nesses capítulos, a dissertação poderá identificar quais testes podem ser reduzidos com segurança, economizando tempo e recursos, mantendo um nível aceitável de garantia da qualidade. Desta forma é alinhado com o objetivo geral de reduzir os custos e o lead time associados à quarentena das MPs, enquanto mantém a integridade da produção, desempenhando assim a avaliação de risco um papel central na investigação proposta.

2 CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA

2.1 Definições Teóricas

Agente Químico - Qualquer elemento ou composto químico, isolado ou em mistura, que se apresente no estado natural ou seja produzido, utilizado ou libertado em consequência de uma atividade laboral, inclusive sob a forma de resíduo, seja ou não intencionalmente produzido ou comercializado [6].

Avaliação do Risco - Um processo sistemático de identificação, análise e avaliação dos potenciais perigos e consequências que podem afetar a qualidade de um produto, serviço ou processo [7].

Dano - Caracteriza-se como sendo uma lesão física ou dano para saúde, bens ou ambiente [8].

Perigo - Uma ou mais condições que têm o perfil de causar ou contribuir para que o Risco aconteça. Não se mede e não há como eliminar o risco, sendo um evento, ele está lá e pode acontecer a qualquer momento [9].

Prevenção - Conjunto de políticas e programas públicos, bem como disposições ou medidas tomadas ou previstas no licenciamento e em todas as fases de atividade da empresa, do estabelecimento ou do serviço, que tenham em vista eliminar ou diminuir os riscos profissionais a que estão potencialmente expostos os trabalhadores [10].

Risco - Considerado como a probabilidade que algo ou alguém tem de ser afetado de um modo adverso pelo perigo, enquanto o perigo se define como qualquer fonte potencial de um evento indesejável que poderá trazer dano [3].

Risco Aceitável - Risco que foi reduzido a um nível que possa ser aceite pela organização, tendo em atenção as suas obrigações legais e a sua própria política de segurança e saúde no trabalho (SST)[6],[11].

2.2 Caracterização da Empresa EDOL

2.2.1 História

O EDOL é uma empresa farmacêutica portuguesa com mais de 70 anos de história, fundada em 1952 como uma farmácia na região de Lisboa. Especializada na investigação, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos genéricos e de marca, a EDOL está sediada em Linda-A-Velha e tem uma vasta experiência no fabrico de medicamentos para várias áreas terapêuticas.

Em 1962, estabeleceu a sua primeira unidade fabril, expandindo a capacidade de produção. Nos anos 2000, enfrentou mudanças de mercado, centralizando todas as operações em um local e assim preparando-se para o século XXI.

Em 2005, iniciou a sua internacionalização, explorando novos mercados globais. O contínuo crescimento levou à construção de uma nova unidade fabril em 2008, atendendo à crescente procura. Além disso, diversificou os seus negócios, iniciando operações em Moçambique e lançando uma inovadora empresa de oftalmologia para animais de pequeno porte, a VAPP, em 2017.

Em 2022, obteve o licenciamento da nova unidade fabril, e em 2023, deu início à produção na mesma. O Grupo Edol é um exemplo de resiliência e expansão no setor farmacêutico, com uma história de sucesso em constante evolução.

2.2.2 Estrutura Organizacional

Assim o grupo EDOL está neste momento disposto da seguinte forma, apresentado na Figura 2.1:

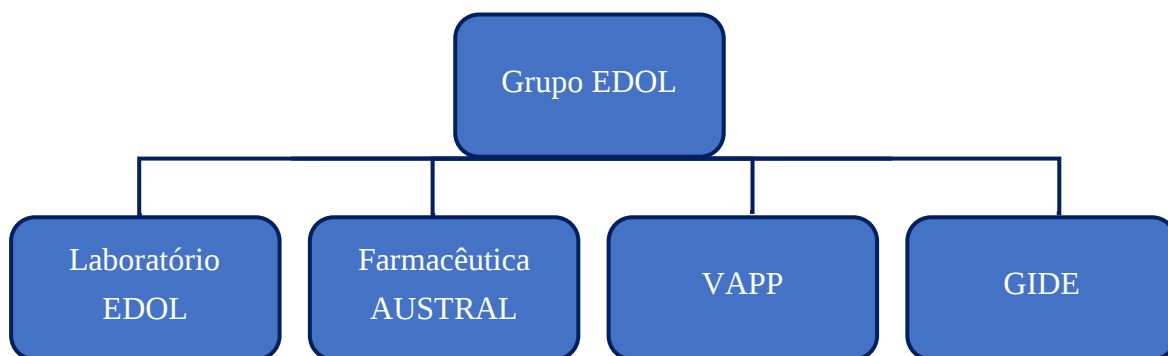


Figura 2.1 - Estrutura Organizacional do Grupo EDOL.

O Grupo EDOL também se destaca por fazer parte do portfólio de Laboratórios internacionais, garantindo a sua distribuição, contacto com os clientes, análise de stocks e avaliação do mercado. Essa colaboração com laboratórios internacionais amplia ainda mais a presença global e reforça a capacidade de oferecer uma ampla gama de produtos farmacêuticos de alta qualidade aos seus clientes.

Além disso, mantem um contacto e apoio contínuos às principais entidades de referência na área da saúde em Moçambique, incluindo hospitais públicos, centros de saúde, clínicas/hospitais privados e grupos de farmácia. Esse compromisso com as instituições de saúde locais demonstra o compromisso com a promoção da saúde e o acesso a tratamentos médicos de qualidade, contribuindo para melhorar o bem-estar da população e fortalecer o sistema de saúde do país.

Com um portfólio diversificado, o Grupo EDOL estende a sua presença global ao alcançar os cinco continentes, como é possível ver na seguinte Figura 2.2:

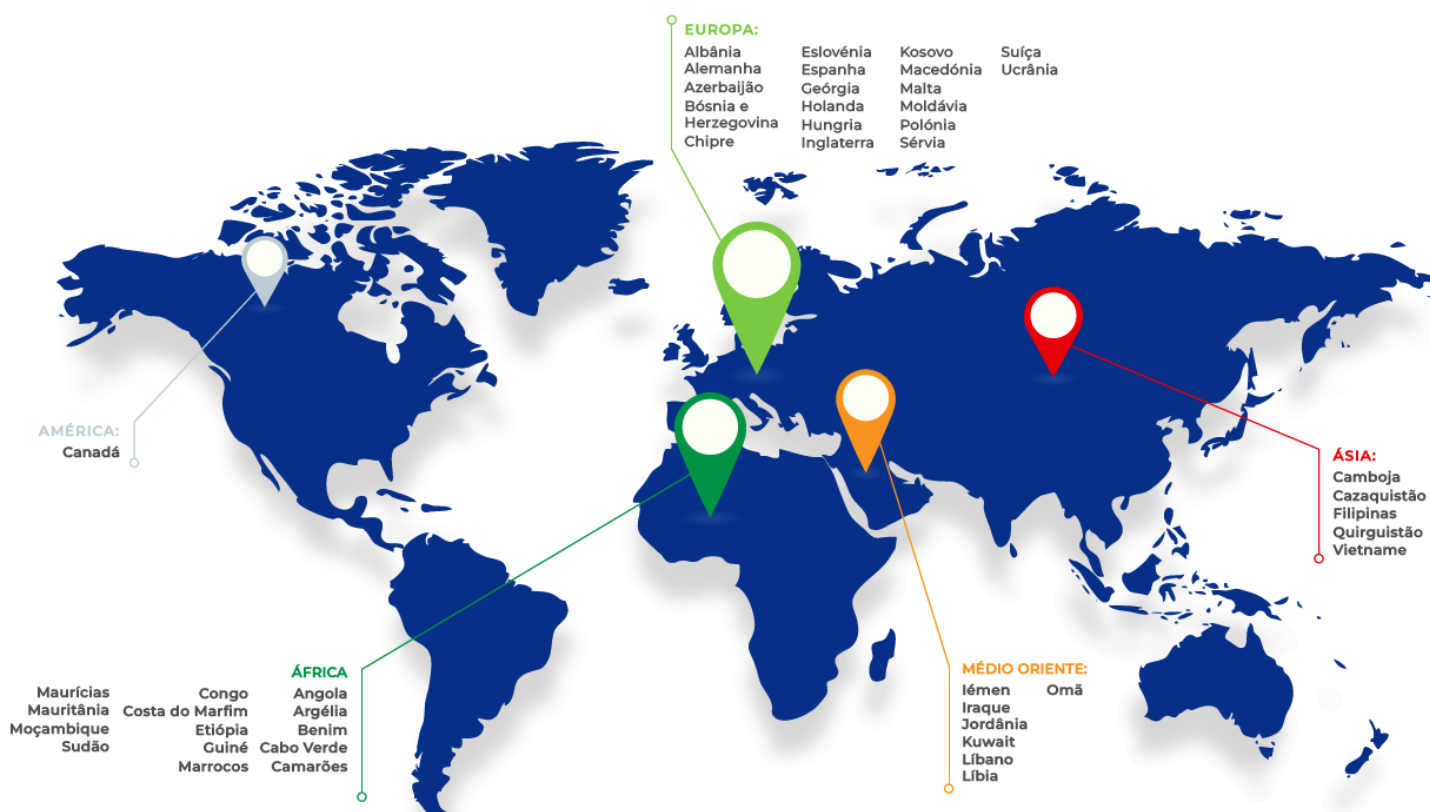


Figura 2.2 - Portfólio Global do Grupo EDOL.

2.2.3 Serviços e Produtos

Além do exposto, é importante salientar que o laboratório EDOL atua em um vasto campo de ações, o qual abrange diferentes áreas da saúde e bem-estar humano. As suas atividades incluem não apenas a produção de medicamentos para tratamento oftalmológico, otorrinolaringológico e dermatológico, mas também o fabrico de produtos relacionados à cosmética e higiene pessoal. Tais produtos têm ganho destaque na sociedade contemporânea, dada a crescente preocupação com a aparência e saúde da pele e cabelos. Ainda, o EDOL estende-se a outras frentes, tais como a fabrico de dispositivos médicos e suplementos nutricionais, que visam contribuir para a manutenção e promoção da saúde humana. É notável, portanto, a diversidade de atividades desenvolvidas pela EDOL, as quais refletem o seu compromisso com a saúde e bem-estar dos indivíduos.

O laboratório Edol inclui vários serviços como apresentado na Figura 2.3:

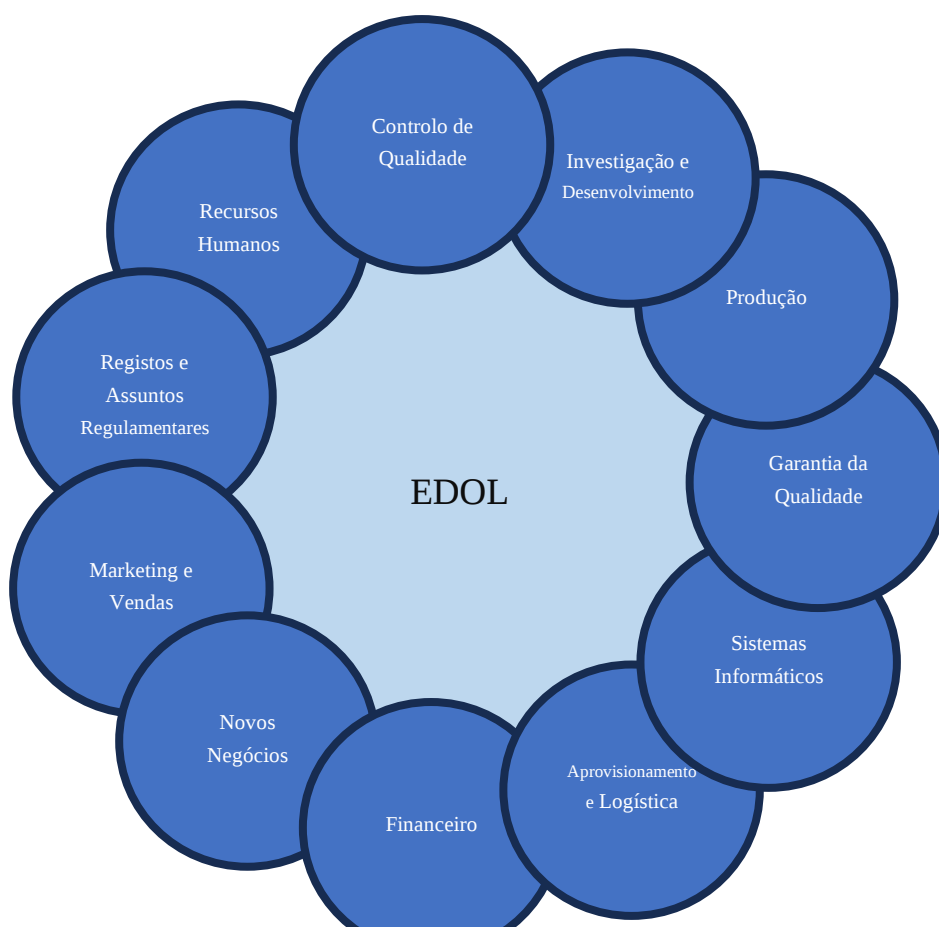


Figura 2.3 - Serviços Presentes no Laboratório EDOL.

O departamento de produção dispõe de equipamentos de ponta para a produção e o acondicionamento dos seguintes produtos:

- Colírios
- Pomadas oftálmicas
- Géis oftálmicos
- Soluções oftálmicas
- Soluções auriculares
- Cremes
- Pomadas
- Loções
- Suspensões
- Champôs
- Dispositivos médicos
- Cosméticos e cuidados pessoais

2.2.4 Contextualização das Matérias-Primas na Indústria Farmacêutica e na Empresa em Estudo

2.2.4.1 Garantia da Qualidade em Matérias-Primas

Na empresa EDOL, o controlo de qualidade é realizado nos laboratórios de matéria-prima, onde são realizadas análises físico-químicas e microbiológicas para garantir que as matérias-primas atendem aos requisitos de qualidade exigidos. Cada matéria-prima é submetida a normas de análise específicas, criadas pelo setor regulamentar com base na documentação do fornecedor e na farmacopeia europeia em vigor. Estas normas são obrigatórias e sem elas não é possível realizar as análises que comprovam a qualidade das matérias-primas. Na Figura 2.4 é apresentado o fluxograma que demonstra os processos no laboratório EDOL

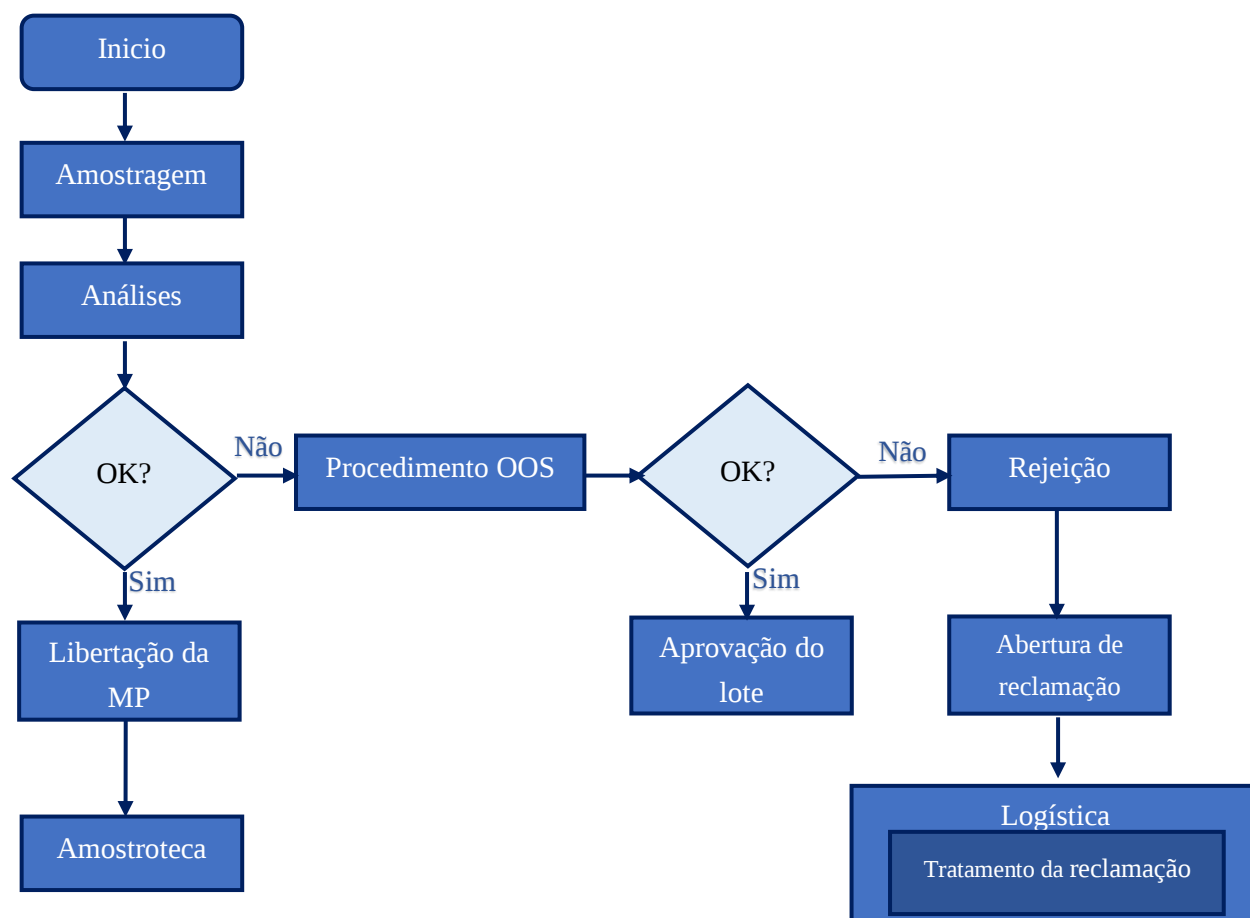


Figura 2.4 - Fluxograma de Processos no Laboratório EDOL., adaptado de [12].

2.2.4.2 Sistemas Informáticos

Os softwares utilizados pela empresa objeto de análise são cruciais para a administração e monitorização de documentos relacionados a matérias-primas e processos de produção. Tais softwares tiveram um papel fundamental no desenvolvimento deste estudo, uma vez que serviram como fontes primárias para recolha de dados que permitiram análises detalhadas e aprofundadas da empresa em questão. Dessa forma, tornaram-se ferramentas indispensáveis para o estudo em questão.

Navision: A atividade consiste em utilizar um software conhecido como "planeamento de recursos empresariais" para gerir diversos aspetos do negócio, tais como operações de produção, gestão de testes de controlo de qualidade, gestão de estoques de materiais e produtos, bem como monitorização do status de aprovação de cada etapa do processo.

CSDB - ARVATO: Software de serialização.

EmPower3 (QC): Controlo de sistemas de HPLC.

OMNIC9: Controlo de FT-IR.

2.2.4.3 Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de Matérias-Primas

A Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de Matérias-Primas é um procedimento essencial para garantir que os materiais adquiridos por uma empresa atendam aos requisitos de qualidade definidos pelo EDOL e pelas Boas Práticas de Fabrico.

Para realizar essa qualificação, é necessário definir uma metodologia clara e objetiva que permita avaliar os fabricantes/fornecedores de forma consistente e confiável. Essa metodologia deve levar em consideração vários fatores, como a capacidade técnica do fornecedor, a qualidade dos materiais fornecidos, o cumprimento de normas e regulamentações, entre outros.

A responsabilidade de verificar a adequabilidade dos certificados de análise/especificações técnicas e testar a conformidade das amostras cabe ao Departamento de Controlo de Qualidade (DCQ).

O Departamento de Assuntos Regulamentares (DRE) é responsável por avaliar a documentação fornecida em termos regulamentares e atualizar a documentação aprovada junto das Autoridades Competentes. O DRE também é responsável pelo registo do Edol como importador nacional de substâncias ativas no INFARMED, atualização da lista de substâncias ativas fabricadas fora do Espaço Económico Europeu e acompanhamento da informação regulamentar relacionada ao fabricante/fornecedor.

Por fim, o Departamento de Garantia de Qualidade (DGQ) é responsável por avaliar a documentação e informação recebidas, qualificar e aprovar internamente os fabricantes/fornecedores, atualizar as listagens de fabricantes/fornecedores qualificados e gerir o arquivo de informação relacionada à qualificação, bem como bloquear ou desbloquear os fabricantes/fornecedores para utilização no fabrico.

Para iniciar o processo de qualificação, é preciso estabelecer critérios claros para avaliar os fornecedores, sendo esses os seguintes:

- Níveis de Criticidade
- Critérios de Seleção
- Procedimento de Qualidade
- Ações Posteriores à Qualificação
- Desqualificação de Fabricantes
- Registo e Arquivo da Documentação

De um modo sistemático os diferentes tipo de fabricante/fornecedor de matérias-primas são apresentados de acordo com a classificação:

Fornecedor Novo:

Os novos fornecedores/fabricantes que se encontram em processo inicial de avaliação Regra geral, só após a sua qualificação são permitidas as primeiras encomendas.

Fornecedor Qualificado:

Fabricante que satisfaz os critérios de qualificação para o fornecimento de uma determinada matéria-prima. Tendo em conta a sua avaliação, o fabricante qualificado é classificado de acordo com os seguintes níveis:

- Fornecedor Regular
- Fornecedor Bom
- Fornecedor com Qualidade Assegurada

Fornecedor Desqualificado:

Fabricante que relativamente aos critérios de qualificação não cumpre os requisitos definidos.

2.2.4.4 Validação de Métodos Analíticos Físico-Químicos

A validação tem como objetivo garantir, através de estudos experimentais que o evidenciem, que o método analítico a aplicar é adequado ao uso que se destina assegurando resultados reprodutíveis e confiáveis.

De maneira geral, os procedimentos mencionados nos documentos de referência, como as farmacopeias, não requerem validação se aplicados a substâncias puras. No entanto, no caso de um produto formulado, as monografias podem fornecer orientação sobre os métodos adequados, mas é necessário validar o método em relação à matriz e às características específicas do produto em questão.

Ao realizar a validação do método, é essencial garantir que os equipamentos utilizados estejam qualificados e calibrados. Além disso, os materiais de referência empregados devem ser rastreáveis e possuir um grau de pureza adequado para o objetivo pretendido.

Sempre que ocorrerem mudanças que possam afetar as características do produto ou a metodologia analítica validada, uma revalidação completa ou parcial deve ser realizada.

O diagrama seguinte apresentado na Figura 2.5 orienta a decisão se um determinado método necessita de ser validado ou se reúne as características necessárias para ficar isento de validação.

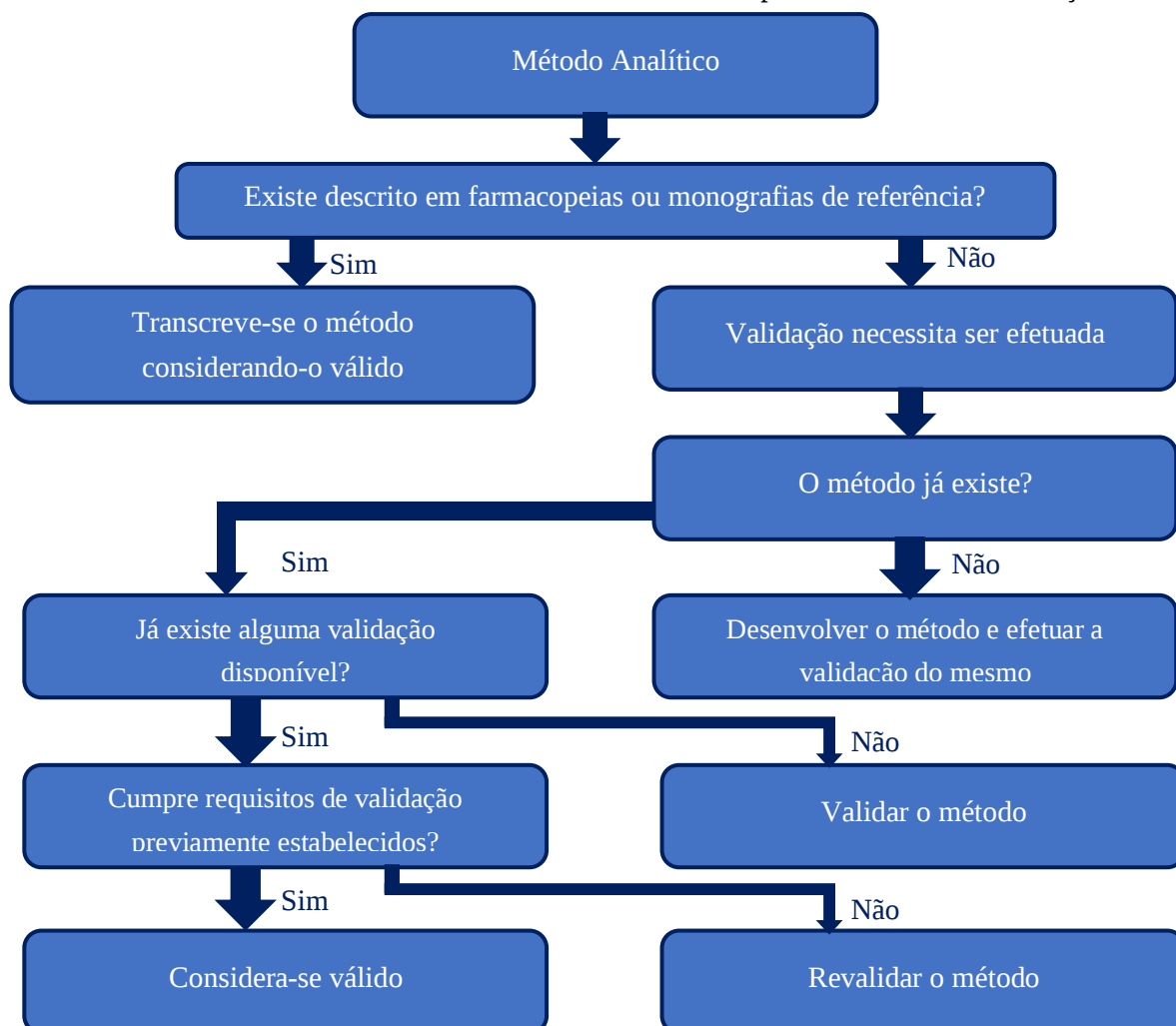


Figura 2.5 - Fluxograma da Validação de Métodos Analíticos no Laboratório EDOL., adaptado de [13].

Matérias-Primas

A norma Q7 do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) define as matérias-primas como substâncias utilizadas no fabrico de produtos farmacêuticos, incluindo reagentes, solventes e substâncias ativas, que permanecem inalteradas e podem mudar ou desaparecer durante o processo de fabrico [14].

Na indústria farmacêutica, as matérias-primas são classificadas em duas categorias:

- Igradientes ativos farmacêuticos (APIs)
- Excipientes.

Os APIs são substâncias ou misturas destinadas a exercer efeitos farmacológicos, imunológicos ou metabólicos nos pacientes [14]. Os excipientes, por outro lado, são substâncias ou misturas farmacologicamente inertes utilizadas para "transportar" os princípios ativos, dar volume, facilitar a absorção do medicamento, proporcionar estabilidade química e evitar a desnaturação do medicamento. Os excipientes são matérias-primas estáveis e inertes encontradas na natureza e utilizadas numa variedade de medicamentos, incluindo comprimidos, soluções orais, inalantes, implantes e injetáveis.

Para além dos API e dos excipientes, há um terceiro tipo de matéria-prima considerado neste estudo. Os conservantes são um tipo de excipiente e são frequentemente adicionados aos produtos farmacêuticos para impedir o crescimento microbiano e aumentar a estabilidade. Como são adicionados em quantias muito pequenas, são considerados de menor risco, quando comparados com os API. No entanto, é importante monitorizar a sua presença nos medicamentos por forma a garantir que estão dentro dos limites seguros de utilização

Uma vez que os APIs são mais dispendiosos do que os excipientes, é importante salientar que é necessário um maior acompanhamento do controlo de qualidade e da monitorização das condições de armazenamento dos APIs para garantir a qualidade do produto final e evitar custos desnecessários para a empresa. Além disso, os API têm geralmente um risco químico mais elevado do que os excipientes, uma vez que atuam diretamente sobre a saúde humana e, dependendo da sua natureza, quantidade e condições de manuseamento, podem ser perigosos para o operador que os manuseia.

2.3 Riscos Abordados

Devido à complexidade do tema, muitas das vezes é iniciado o estudo por categorizar os riscos, e a literatura oferece várias metodologias para isso. Importante notar que não existe uma única forma de categorizar esses riscos, pois a aplicabilidade varia de acordo com a indústria, empresa e/ou objetivos de gestão [15],[16].

Dessa forma, os riscos de fornecimento foram categorizados, como ilustrado na Figura 2.6:

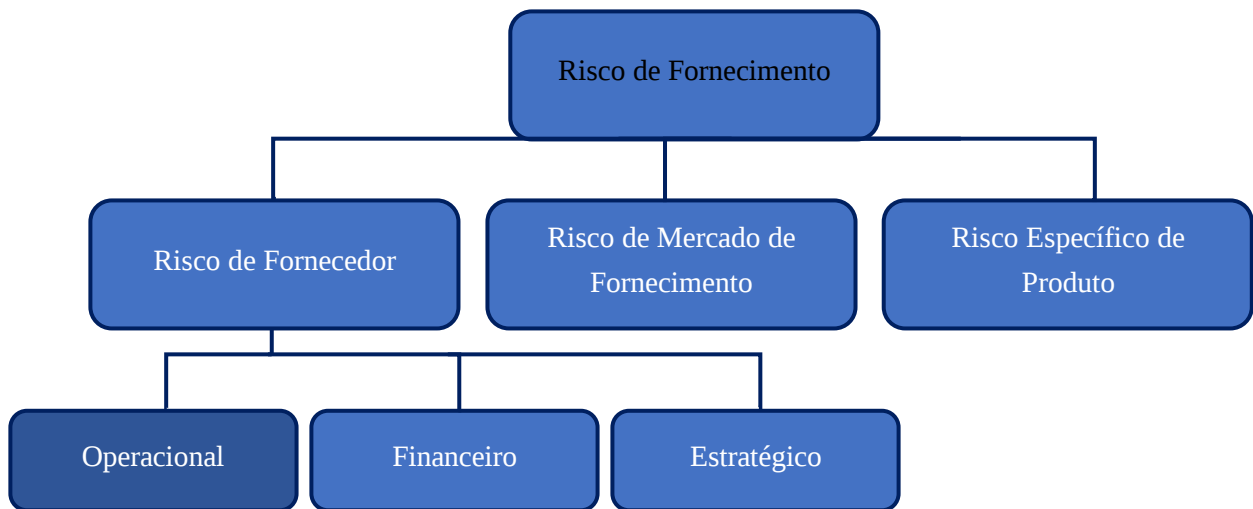


Figura 2.6 - Categorias dos Diferentes tipos de Riscos de Fornecimento, adaptado de [15, 16].

Risco Operacional de Fornecimento

Estes são os riscos de fornecimento mais frequentes, resultando da incapacidade do fornecedor em atingir o desempenho desejado, apesar dos esforços empregues.

Este grupo engloba os seguintes riscos:

Risco de Desempenho de Qualidade - Quando o fornecedor não cumpre os padrões de qualidade exigidos, o que pode ter impactos significativos na produção e na reputação da empresa.

Risco de Desempenho de Entrega - A não entrega no prazo acordado, tornando-se particularmente crítico em cenários de gestão de stock reduzido, como na produção “just-in-time”.

Risco de Falha na Comunicação - Problemas na comunicação entre o fabricante e o fornecedor, que podem surgir de sistemas de TI incompatíveis ou diferenças culturais.

Além destes riscos, neste estudo foi tomado em consideração a análise aos riscos profissionais (com principal foco no risco químico) e a análise dos riscos associados à qualidade apresentado na Figura 2.7.

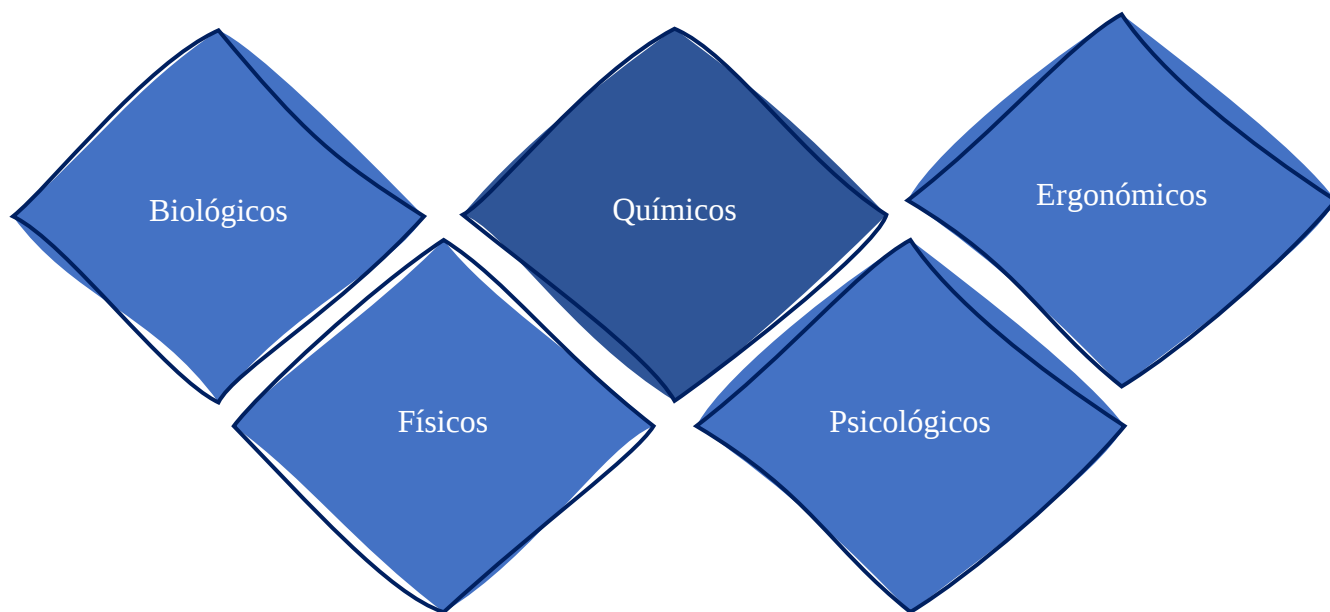


Figura 2.7 - Categorias dos Diferentes Tipos de Riscos Profissionais, Adaptado de [17].

Risco de Qualidade

O controlo de qualidade da matéria-prima é essencial no processo de fabrico industrial. É um processo de auditoria e análise que tem como vista garantir que os materiais atendam aos requisitos legais, incluindo critérios físicos, químicos e microbiológicos para a segurança do produto final.

Esse controlo envolve diversas etapas, incluindo a receção da matéria-prima, testes de qualidade, análise de resultados e a identificação de conformidade ou não conformidade. A etapa mais crítica é o a receção da mesma, onde os materiais são inspecionados e testados imediatamente após chegarem à indústria.

No entanto, a preservação desses controlos pode sofrer influência de diversos fatores, como o processo de síntese, bem como as condições de transporte e armazenamento das matérias-primas [14]. É relevante destacar que as condições de armazenamento desempenham um papel fundamental, notoriamente em relação à estabilidade química das matérias-primas farmacêuticas.

2.4 Estrutura Normativa e Contexto Legal

2.4.1 Entidades Reguladoras

Food and Drug Administration (FDA): A FDA é a principal agência reguladora de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos. Ela é responsável por garantir a segurança, eficácia e qualidade de produtos farmacêuticos, alimentos, suplementos dietéticos, dispositivos médicos e muito mais [18]. A FDA emite diretrizes e regulamentos que as empresas farmacêuticas devem seguir ao desenvolver, fabricar e comercializar produtos nos EUA.

European Medicines Agency (EMA): A EMA é a agência reguladora de medicamentos da União Europeia, que avalia e aprova medicamentos para uso na UE [19]. A EMA desempenha um papel crucial na harmonização das regulamentações farmacêuticas em toda a Europa.

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA): O PMDA é a agência reguladora de medicamentos do Japão. Ele é responsável por aprovar medicamentos e dispositivos médicos no mercado japonês. O PMDA trabalha em estreita colaboração com a FDA e a EMA para garantir a segurança e eficácia dos produtos [20].

World Health Organization (WHO): A OMS é uma agência das Nações Unidas que estabelece padrões globais de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos por meio de sua lista de medicamentos essenciais e diretrizes técnicas. A OMS também trabalha na promoção do acesso a medicamentos essenciais em todo o mundo.

Em Portugal, a entidade responsável pela regulamentação e aprovação de medicamentos e dispositivos médicos é o **INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento). O Infarmed desempenha um papel fundamental na garantia da qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos no mercado português [21]. Além disso, colabora com outras agências reguladoras europeias e organizações internacionais para promover a saúde e a segurança dos cidadãos em Portugal.

Cooperação internacional no domínio dos produtos farmacêuticos

A cooperação internacional no setor farmacêutico é multifacetada e desempenha um papel fundamental na promoção da saúde global, na acessibilidade a medicamentos essenciais e na resposta a desafios de saúde pública. A colaboração entre países, organizações internacionais, empresas farmacêuticas e a comunidade global é essencial para garantir que as necessidades de saúde sejam atendidas em escala global [22]. Assim é possível observarmos os benefícios dessas relações na Tabela 2.8.

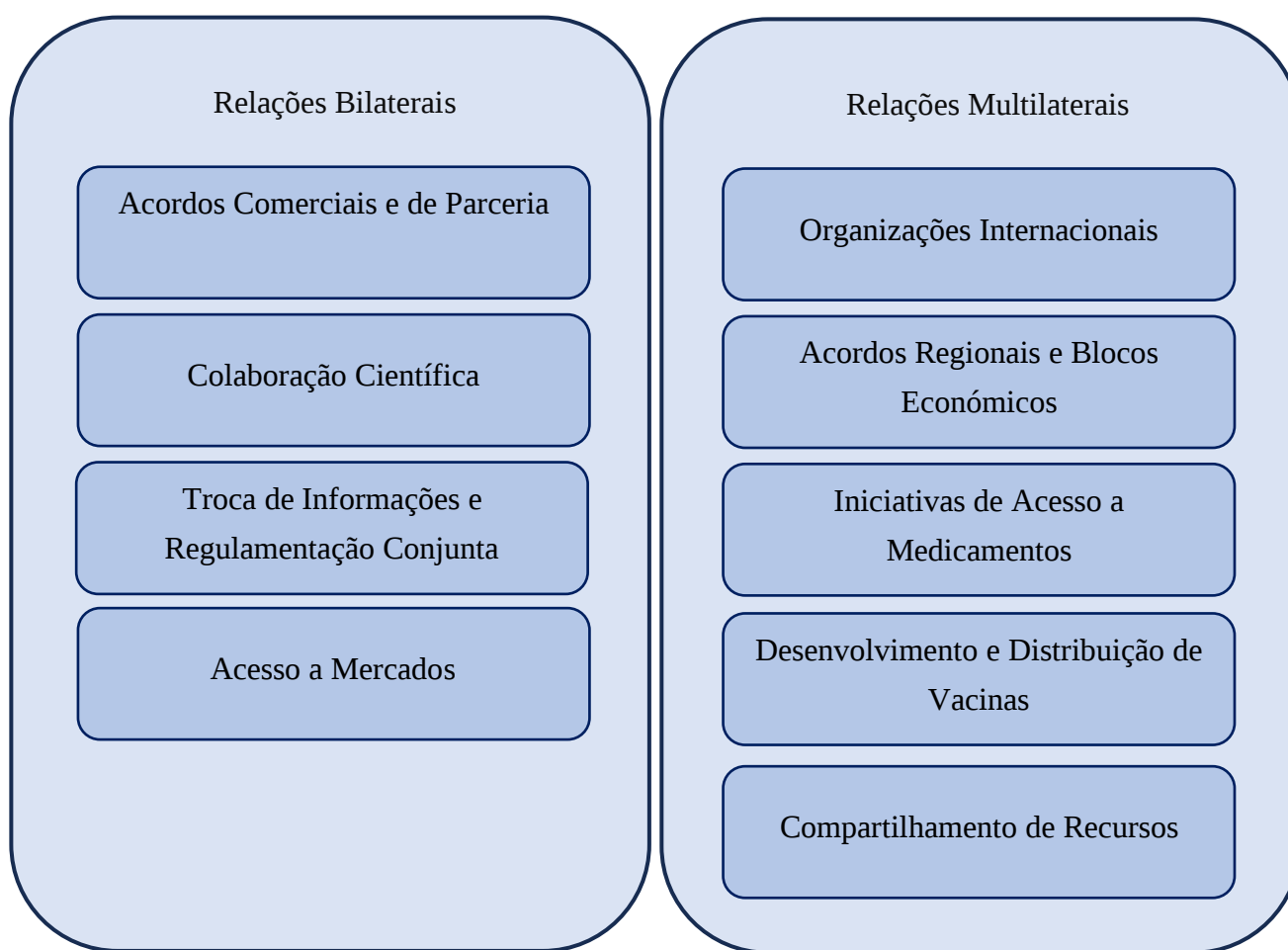


Figura 2.8 - Classificações dos Tipos de Cooperação Internacional, Adaptado de [22].

2.4.2 Organizações de Padrões na Qualidade Industrial

Na indústria farmacêutica, existem entidades que desempenham um papel fundamental no estabelecimento de diretrizes técnicas e padrões. Estas organizações trabalham em estreita colaboração

com reguladores e representantes da indústria para desenvolver diretrizes que orientam todo o processo, desde o desenvolvimento de novos medicamentos até à sua aprovação e monitorização.

Embora as diretrizes elaboradas por estas organizações não tenham um carácter legal vinculativo, elas são amplamente adotadas por agências reguladoras em todo o mundo como referências para suas próprias regulamentações. Assim, essa organização desempenha um papel essencial na promoção da harmonização global de padrões de qualidade e segurança na indústria farmacêutica.

É importante notar também que, embora influencie fortemente a indústria, essa organização não age como uma entidade reguladora no sentido estrito, ou seja, não possui a autoridade direta para impor ou aplicar regulamentos. Em vez disso, o seu foco principal está na criação de diretrizes técnicas que orientam as práticas da indústria e garantem a qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos em escala global.

ICH (Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano) - Desempenha um papel fundamental na harmonização global da indústria farmacêutica. Em colaboração com especialistas regulatórios da indústria, o ICH desenvolve diretrizes que orientam o processo de desenvolvimento, aprovação e monitorização de medicamentos em nível internacional [23].

A missão do ICH é assegurar a criação eficiente de medicamentos seguros e eficazes. Sendo possível por meio de um processo de consenso científico, no qual reguladores e representantes da indústria trabalham juntos para elaborar essas diretrizes. O sucesso desse processo depende da aplicação rigorosa das diretrizes pelos reguladores do ICH [24].

Essa colaboração internacional garante a disponibilidade global de medicamentos essenciais, mantendo altos padrões de qualidade e segurança na indústria farmacêutica.

ISO – As normas ISO desempenham um papel fundamental no apoio ao comércio global, impulsionando o crescimento económico inclusivo e equitativo, promovendo a inovação e garantindo a saúde e segurança, tudo em busca de um futuro sustentável. A ISO oferece uma plataforma neutra onde especialistas de todo o mundo se reúnem para desenvolver e concordar com padrões. A construção de consenso em múltiplos níveis estabelece confiança e credibilidade à organização, tornando-se líderes globais na produção de Normas Internacionais. Esta cria também Standards para produção de qualidade de um determinado produto e processo [25].

2.4.3 Documentação Reguladora com Base nos Reguladores

As documentações reguladoras desempenham um papel fundamental em inúmeras indústrias, estabelecendo diretrizes e normas essenciais para garantir a qualidade, segurança e conformidade de produtos, serviços e processos. Essas documentações são elaboradas de acordo com regulamentos governamentais e padrões específicos de cada setor, abrangendo desde a fabricação de produtos farmacêuticos até à segurança alimentar e gestão ambiental.

Dossiês de Registo de Medicamentos (MDR)- Esses dossiês contêm informações detalhadas sobre um medicamento, incluindo dados de pesquisa clínica, informações de fabricação e controlo de qualidade, e são submetidos às autoridades reguladoras para obter a aprovação da comercialização.

Relatórios de Ensaio Clínicos - Um documento de ensaio clínico é um registo que abrange minuciosamente o planeamento, método e execução do ensaio, com a finalidade de proporcionar uma visão clara do seu desenvolvimento. Este documento deve oferecer uma explicação precisa das decisões relativas ao desenho do ensaio e incluir a apresentação dos resultados obtidos [26]. Adicionalmente, é essencial que o relatório de ensaio clínico contenha informações abrangentes sobre cada paciente, permitindo a reanálise dos dados-chave, caso seja solicitado pelas entidades reguladoras. Este registo desempenha um papel crítico nas solicitações de autorização para a introdução de um novo medicamento no mercado e deve estar em conformidade com os critérios estabelecidos pela autoridade reguladora encarregue da avaliação do pedido.

Documentos de Cumprimento Ambiental - Registos e relatórios relacionados com o cumprimento dos regulamentos ambientais, como a emissão de poluentes ou a gestão de resíduos.

Documentos de Submissão de Dispositivos Médicos - Similar aos dossiês de registo de medicamentos, esses documentos fornecem informações sobre dispositivos médicos, segurança e eficácia para obter aprovação regulatória.

Os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) - Constituem a atualização periódica da informação de segurança disponível globalmente para cada substância ativa. Estes relatórios são acompanhados por uma análise científica dos riscos e benefícios com base nos dados disponíveis até à data. A avaliação global dos RPS, conhecida como Avaliação Única de Segurança de Produtos para Uso Humano (PSUSA), abrange vários medicamentos que contenham a mesma substância ativa ou a mesma

combinação de substâncias ativas. Este processo é conduzido de forma centralizada, seguindo a lista estabelecida pela EURD (European Union Reference Date) [27].

Certificações de Conformidade - Documentação que atesta que um produto ou processo está em conformidade com regulamentações específicas, como a Certificação CE para produtos na União Europeia.

2.4.4 Apresentação de Informações Reguladoras

Drug Master File (DMF) - Um DMF é um arquivo confidencial apresentado à FDA que fornece informações detalhadas sobre a qualidade, segurança e eficácia de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) e excipientes. Os fabricantes de medicamentos podem fazer referência a um DMF durante o processo de aprovação de medicamentos.

New Drug Application (NDA) - Um NDA é um extenso arquivo submetido à FDA para obter aprovação de um novo medicamento nos Estados Unidos. Ele contém dados detalhados sobre a formulação do medicamento, ensaios clínicos, resultados de testes de qualidade e informações de rotulagem.

Common Technical Document (CTD) - O CTD é um formato padronizado internacionalmente para a apresentação de informações regulatórias sobre medicamentos. Ele é usado em submissões de novos medicamentos e atualizações regulatórias em várias regiões do mundo, incluindo a União Europeia.

Regulatory Affairs - A área de regulamentação envolve profissionais que lidam com a interpretação e aplicação das regulamentações farmacêuticas. Eles desempenham um papel fundamental na submissão de documentos regulatórios e na garantia de conformidade com as normas.

Boas Práticas de Fabrico (BPF) - Conjunto de diretrizes e padrões de qualidade que regulam a fabricação, controle de qualidade e armazenamento de produtos em várias indústrias, incluindo a indústria farmacêutica, de alimentos, de dispositivos médicos e outras. As BPF têm como objetivo garantir que os produtos fabricados sejam seguros, eficazes e consistentes na sua qualidade.

As Boas Práticas de Fabrico são aplicáveis em nível global e são regulamentadas por agências governamentais em diferentes países e regiões. Na indústria farmacêutica, por exemplo, a Food and

Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e a European Medicines Agency (EMA) na União Europeia têm diretrizes específicas de BPF que as empresas farmacêuticas devem seguir [28].

Alguns desses exemplos são:

- **Documentação de Boas Práticas de Laboratório (BPL)**
- **Documentação de Boas Práticas de Distribuição (BPD)**
- **Documentação de Boas Práticas de Documentação (BPD)**

Farmacopeias - As farmacopeias, como a USP (Farmacopeia dos Estados Unidos) e a EP (Farmacopeia Europeia), estabelecem padrões de qualidade e métodos de teste para ingredientes farmacêuticos ativos e produtos finais. As farmacopeias são referências essenciais para garantir a conformidade com os padrões de qualidade.

2.4.5 Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

A obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) é um requisito indispensável para a comercialização de um medicamento[29]. O detentor da AIM assume a responsabilidade de assegurar que o produto seja eficaz para a sua finalidade, seguro e esteja em conformidade com os critérios estabelecidos na AIM, sendo este um processo que requer a colaboração de todas as entidades envolvidas [30].

A solicitação da autorização para a introdução de um medicamento no mercado é submetida à INFARMED a nível nacional, e também às autoridades internacionais, como a EMA, em escala internacional[31]. A AIM deve conter informações detalhadas sobre a composição e fórmula do produto, bem como as especificações da Farmacopeia referentes às matérias-primas, produto acabado, registo das operações e parâmetros do processo que foram verificados[32].

É importante lembrar que a cooperação entre essas entidades é fundamental para garantir a segurança e qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado. Além disso, novas tecnologias e processos de fabrico de medicamentos podem ser desenvolvidos e implementados para melhorar ainda mais a eficácia e a segurança desses produtos.

2.5 Gestão do Risco

O propósito geral do enquadramento da gestão do risco é proteger a empresa de riscos adversos, apoiar a escolha de decisão informada e promover a resiliência, ao mesmo tempo em que cria valor a longo prazo. A eficácia da gestão de risco dependerá dessa mesma integração incluindo o processo de escolha de decisão. Para alcançar este objetivo, é fundamental obter o apoio dos intervenientes, especialmente da alta direção [33].

O desenvolvimento do enquadramento engloba a integração, conceção, implementação, avaliação e melhoria contínua da gestão do risco em toda a organização. A Figura 2.9 ilustra os componentes deste enquadramento.

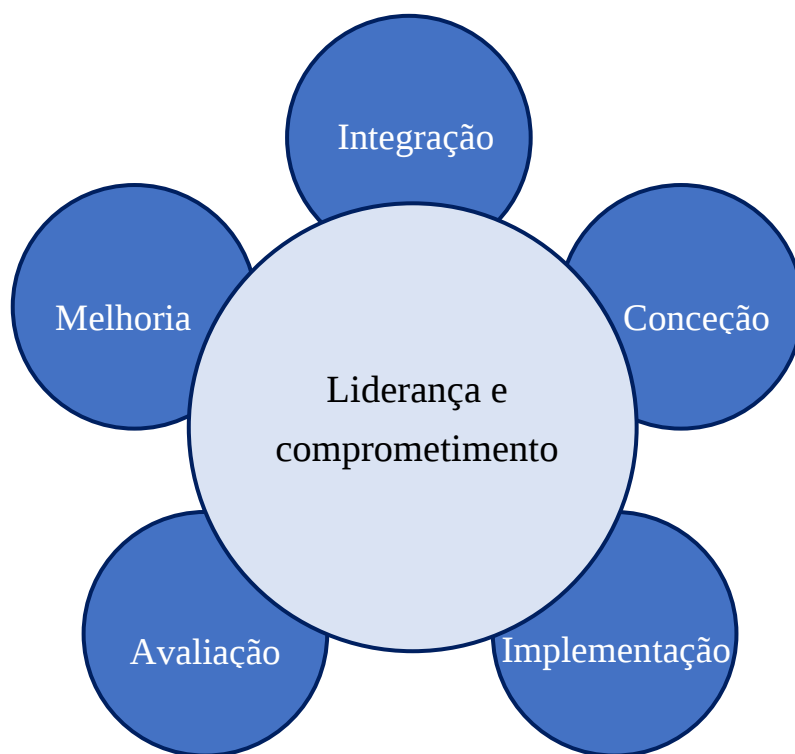


Figura 2.9 - Enquadramento da Gestão de Risco.

A organização deve avaliar as suas práticas e processos de gestão de risco existentes, identificando possíveis falhas e corrigindo-as dentro deste enquadramento. A adaptação dos componentes e da forma como eles interagem deve ser feita sob medida para atender às necessidades específicas da empresa.

O processo de gestão de risco implica a aplicação sistemática de políticas, procedimentos e práticas que abrangem a comunicação, estabelecimento do contexto, avaliação, tratamento, monitorização, revisão, registo e comunicação dos riscos.

A gestão de riscos em relação à qualidade pode otimizar o processo de fabrico ao identificar e prevenir problemas de qualidade. Isso reduz a probabilidade de retrabalho e devoluções, minimizando, assim, os custos e o tempo de produção.

Portanto, o procedimento de gestão de risco deve ser:

- Uma parte integrante da administração;
- Incorporado na cultura e nas metodologias da organização;
- Personalizado de acordo com os processos de negócios da instituição.

O esquema do processo de gestão de risco está representado na Figura 2.10.

2.5.1 Avaliação do Risco

A avaliação de risco representa a parte da gestão de risco que disponibiliza um processo estruturado para identificar como os objetivos podem ser afetados e analisar o risco em termos de consequências e das respectivas probabilidades, antes de decidir se é necessário um tratamento adicional[33].

A avaliação de risco procura responder às seguintes questões fundamentais:

- **O que pode acontecer e porquê (através da identificação de riscos)?**
- **Quais são as consequências?**
- **Qual é a probabilidade de ocorrência futura?**

Este é um processo global de identificação de riscos, análise de riscos e estimativa de riscos. Os riscos podem ser avaliados ao nível:

- Organização;
- Departamental;
- Projetos;
- Atividades individuais;
- Riscos específicos.

Diferentes ferramentas e técnicas podem ser apropriadas em contextos diferentes [33].

A avaliação de risco proporciona uma compreensão dos riscos, das suas causas, consequências e respetivas probabilidades. Isso fornece informações para decisões sobre:

- Se uma atividade deve ou não ser realizada;
- Como maximizar oportunidades;
- Se os riscos precisam de ser tratados;
- Escolher entre opções com diferentes riscos;
- Priorizar opções de tratamento de risco;
- A seleção mais apropriada de estratégias de tratamento de risco que reduzirão os riscos adversos a um nível tolerável.

2.5.1.1 Identificação do Risco

A identificação de riscos é um processo sistemático que usa informações para identificar potenciais ameaças associadas a um problema ou ao problema que está a ser estudado [34]. A identificação de riscos aborda a questão de "**qual será o problema**", incluindo a identificação de possíveis consequências [35].

A identificação efetiva de riscos requer a montagem de uma equipa multidisciplinar, incluindo especialistas de diferentes disciplinas e partes interessadas relevantes, para desenvolver uma compreensão abrangente dos riscos potenciais associados ao processo em consideração [36]. Também é importante usar métodos e ferramentas apropriados, como análise de dados históricos, análise causal, análise SWOT, brainstorming e outras técnicas de análise de risco para identificar e avaliar riscos potenciais [37].

Assim, a identificação de riscos é uma etapa crucial no processo de gestão de risco de qualidade na indústria farmacêutica e é frequentemente seguida por outras etapas, como análise de risco, avaliação de risco e controlo do risco. Uma abordagem eficaz de gestão de risco de qualidade pode garantir a segurança e eficácia das matérias-primas, bem como de medicamentos produzidos e ainda fornecer maior confiança aos reguladores e clientes.

Nesse contexto, foi possível identificar um risco crítico que está intrinsecamente relacionado com o foco desta dissertação, sendo este:

O risco de ao ser suprimida uma análise específica em uma matéria-prima, resultar na não deteção de defeitos e, conseqüentemente, afetar adversamente a qualidade do processo de fabrico de um produto final.

Este risco representa uma das principais preocupações que esta pesquisa visa abordar e mitigar, visando garantir a qualidade e segurança dos produtos finais na indústria farmacêutica.

Variáveis Críticas à Qualidade das Matérias-Primas

Estabilidade

A estabilidade de produtos farmacêuticos refere-se à capacidade de uma determinada substância medicamentosa ou de um produto formulado de manter-se dentro das especificações estabelecidas de identidade, potência e pureza ao longo da sua vida útil [38], podendo esta ser afetada por vários fatores externos ou internos, como é representado na Figura 2.11.

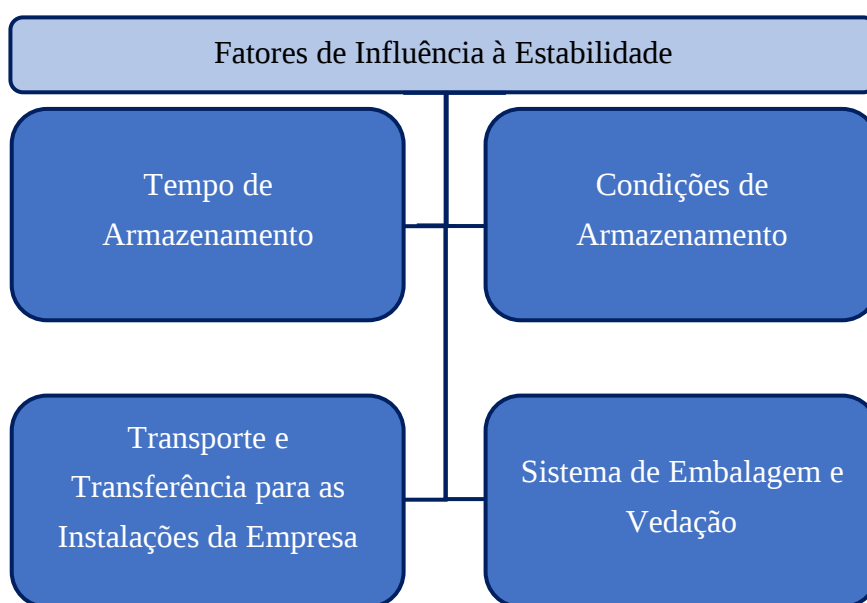


Figura 2.11 - Fatores de Influência à Estabilidade, adaptado [39].

As substâncias medicamentosas têm a capacidade de sofrer degradação, seja ela de natureza química ou física.

Estabilidade química - Refere-se à capacidade de um sistema químico manter sua estabilidade termodinâmica, resistindo a mudanças ou decomposição devido a reações internas ou à exposição a fatores externos como ar, calor, luz, pressão e outros [40].

Em diversos contextos, ela envolve a resistência à corrosão, a capacidade de uma substância química de manter sua inatividade sob condições ambientais normais e a reatividade em relação a fatores externos. A estabilidade química é crucial para garantir que os materiais e produtos químicos mantenham suas propriedades desejadas ao longo do tempo e sob condições variadas.

Estabilidade física - Capacidade de um material permanecer inalterado fisicamente ao longo do tempo, considerando condições normais de fabrico, armazenamento e uso. Isso envolve evitar alterações microscópicas, como conversões de substâncias amorfas para estados cristalinos estáveis ou transformações polimórficas devido a fatores como temperatura, humidade e armazenamento prolongado [41]. A manutenção da integridade física é essencial para a qualidade dos produtos farmacêuticos.

Fichas de Dados de Segurança

A Ficha de Dados de Segurança de Material (FDSM), também conhecida como Material Safety Data Sheet (MSDS) em inglês, é um documento fundamental que fornece informações essenciais sobre um determinado material ou produto químico. Esta ficha descreve as propriedades do material, dos seus potenciais riscos e perigos, instruções sobre como utilizá-lo de forma segura e o que fazer em caso de emergência [42].

Além disso, a FDSM representa um ponto de partida crucial para o desenvolvimento de um programa completo de saúde e segurança relacionado ao material em questão. Geralmente, essas fichas são preparadas pelo fabricante ou fornecedor do material, sendo uma fonte confiável de informações para garantir a proteção dos trabalhadores e o manuseamento adequado desses materiais na indústria e em outros locais de trabalho.

Elas são especialmente úteis para garantir a segurança no local de trabalho e a conformidade regulatória. Sendo estas algumas das principais funções das FDSM:

- Informação de Segurança
- Medidas de Proteção
- Procedimentos de Emergência

As FDSM estão diretamente ligadas ao Regulation, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH), que é um regulamento da União Europeia (UE) que visa garantir a segurança no uso de produtos químicos. O REACH exige que as empresas que fabricam, importam ou utilizam produtos químicos na UE forneçam informações detalhadas sobre esses produtos, incluindo os perigos associados e medidas de segurança recomendadas [42].

2.5.1.2 Análise do risco

A análise de risco é uma ferramenta essencial em diversos setores e contextos, desempenhando um papel fundamental na avaliação, mitigação e gestão de ameaças e oportunidades. A sua relevância tem crescido significativamente nos últimos anos em um ambiente de negócios cada vez mais complexos e globalizados. As organizações enfrentam uma variedade de riscos que podem afetar a operação, reputação e resultado financeiro da mesma.

Desde riscos financeiros e estratégicos a preocupações ambientais, a análise de risco permite às empresas entenderem e prepararem-se para esses desafios.

Os avanços tecnológicos, como a análise de dados e estatística, tornaram a análise de risco, uma ferramenta mais acessível e eficaz, possibilitando assim a utilização de dados e informações em tempo real para tomar decisões baseadas em evidências e identificar tendências emergentes.

Assim a segurança tornou-se uma prioridade crítica em muitos setores, levando a um aumento na avaliação e gestão de riscos de segurança.

Esta deve considerar uma série de fatores, incluindo [34]:

- Probabilidade de Eventos e Consequências
- Natureza e Magnitude das Consequências
- Complexidade e Conectividade
- Fatores Temporais e Volatilidade
- Eficácia dos Controlos Existentes
- Sensibilidade e Níveis de Confiança

A análise de risco pode assumir diferentes abordagens, de forma qualitativa, quantitativa, ou até mesmo uma combinação das mesmas (uma abordagem híbrida), conhecida como semi-qualitativa, tal como apresentado na Figura 2.12.

Sendo a escolha da abordagem determinada pelas circunstâncias específicas de ligar a probabilidade, a detetabilidade e a severidade da ocorrência [34].

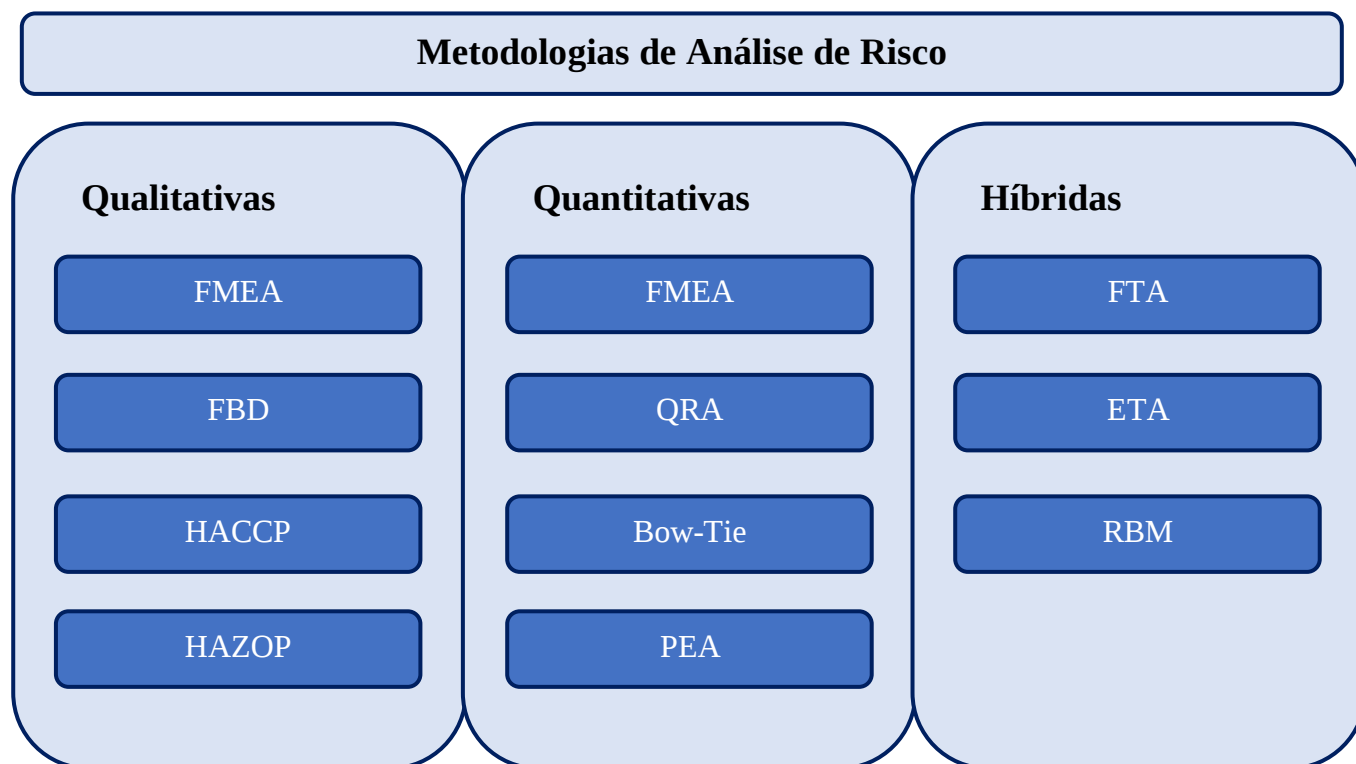


Figura 2.12 - Metodologias de Análise de Risco, adaptado de [36].

Na indústria farmacêutica, são amplamente recomendados métodos de avaliação de risco que incluem a Análise de Árvores de Falhas (FTA), Análise de Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA), Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP), bem como métodos estatísticos, como Cartas de Controle, desenho de experiências e histogramas, além do uso do Diagrama de Causa e Efeito, também conhecido como Fish Bone Diagram. Essas ferramentas são essenciais para identificar, avaliar e mitigar riscos na produção de produtos farmacêuticos [7]

Ao analisar a Tabela 2.1, torna-se evidente que a escolha mais apropriada, alinhada com as diretrizes da indústria farmacêutica, recai sobre as abordagens conhecidas como FMEA e FMECA. Contudo, é importante destacar que esses métodos, embora relacionados, apresentam distinções significativas que merecem a nossa atenção.

Tabela 2.1 - Comparação Entre Diferentes Metodologias de Avaliação de Risco, Adaptado de [7].

Método	Relevância dos Fatores de Influência			Pode Fornecer Resultados Quantitativos?
	Recursos e Capacidade	Natureza e Grau de Incerteza	Complexidade	
FTA	Alto	Alto	Médio	Sim
FMEA e FMECA	Médio	Médio	Médio	Sim
HAZOP	Médio	Alto	Alto	Não
HACCP	Médio	Médio	Médio	Não

Análise de Modo e Efeito de Falha e Análise de Modo e Efeito de Falha Crítica

FMEA (Análise de Modo e Efeito de Falha) [33]:

- O FMEA é uma abordagem sistemática para identificar modos de falha possíveis em um processo, produto ou sistema.
- Ele avalia o impacto dessas falhas (efeitos) e a probabilidade de ocorrência.
- Classifica as falhas com base em critérios de severidade, probabilidade e detetabilidade, geralmente usando uma escala de pontuação.
- O resultado é uma lista priorizada de modos de falha, destacando os mais críticos que exigem atenção imediata.
- Ajuda a equipa assim a tomar ações preventivas e corretivas para mitigar ou eliminar os riscos identificados.

A **FMECA** amplia uma FMEA de modo que cada modo de falha identificado seja classificado de acordo com sua importância ou criticidade. Essa análise de criticidade é geralmente qualitativa ou semi-quantitativa, mas também pode ser quantificada com base em taxas de falha reais [43].

FMEA e FMECA: Diferença

Para a FMEA e FMECA a diferença entre cada uma delas retém-se sobre que a FMECA adiciona uma análise de criticidade aquando da sua avaliação de risco. Isto é, para além de fazer a mesma avaliação do potencial de falhas em um processo como a FMEA, esta tem em consideração o impacto da falha na qualidade do produto final, a probabilidade de ocorrência da falha e a capacidade de detetar a falha antes que ela cause problemas. Dessa forma, a FMECA ajuda a priorizar as ações de mitigação de riscos para os modos de falha mais críticos e com maior potencial de impacto.

O processo de FMEA é conduzido da seguinte forma [33]:

- Definir os objetivos do estudo;
- Formar a equipa;
- Compreender o sistema/processo que será submetido à FMECA;
- Decompor o sistema em componentes ou etapas;
- Definir a função de cada etapa ou componente;
- Para cada componente ou etapa apresentada, identificar:
 - Como cada uma poderia potencialmente falhar?
 - Que mecanismos poderiam gerar esses modos de falha?
 - Quais seriam os efeitos se as falhas ocorressem?
 - Se a falha é inofensiva ou prejudicial?
 - Como a falha é detetada?

No caso da FMECA, a equipa prossegue para classificar cada um dos modos de falha identificados de acordo com sua criticidade. Existem várias maneiras de fazer isso, incluindo métodos comuns, como o índice de criticidade do modo, o nível de risco e o **número de prioridade de risco**.

Número de Prioridade de Risco

O Número de Prioridade do Risco (Risk Priority Number, RPN) é uma medida usada para ajudar na classificação e priorização dos modos de falha identificados. O principal objetivo é identificar e destacar os modos de falha que têm o maior potencial de impacto, combinando a severidade dos efeitos, a ocorrência e a capacidade de deteção.

Severidade - Este é um número que representa a gravidade ou severidade dos efeitos de um modo de falha. Quanto mais grave o efeito, maior será o valor atribuído.

Ocorrência - Representa a probabilidade de que o modo de falha ocorra. A probabilidade pode ser classificada em uma escala, com valores mais altos indicando uma maior probabilidade.

Detetabilidade - Este é um valor que reflete a capacidade de detetar o modo de falha antes que ele cause um problema. Se a detecção for certa, o valor será menor; se for de detetabilidade remota, o valor será maior.

O cálculo do RPN é bastante simples e é feito multiplicando esses três valores:

$$\text{RPN} = \text{S} \times \text{O} \times \text{D}$$

O resultado é um número que varia de acordo com a escala de classificação utilizada para cada fator (severidade, ocorrência e detetabilidade). Quanto maior o RPN, maior é a prioridade atribuída ao modo de falha.

A principal finalidade do RPN é ajudar a concentrar os esforços nas falhas que apresentam o maior risco. Os modos de falha com RPNs mais elevados geralmente são tratados com prioridade máxima, com a implementação de ações preventivas ou corretivas para reduzir o potencial de impacto.

É importante observar que, embora o RPN seja uma ferramenta útil para priorização, ele não fornece uma avaliação completa do risco, uma vez que não leva em consideração a criticidade das falhas ou a eficácia das medidas de mitigação. Portanto, ele deve ser usado em conjunto com outras análises e julgamento humano para uma gestão abrangente de riscos, como por exemplo uma matriz de decisão.

Desta forma, foi possível construir o seguinte fluxograma presente na Figura 2.13, que visa representar os passos elaborados na utilização da ferramenta FMECA.

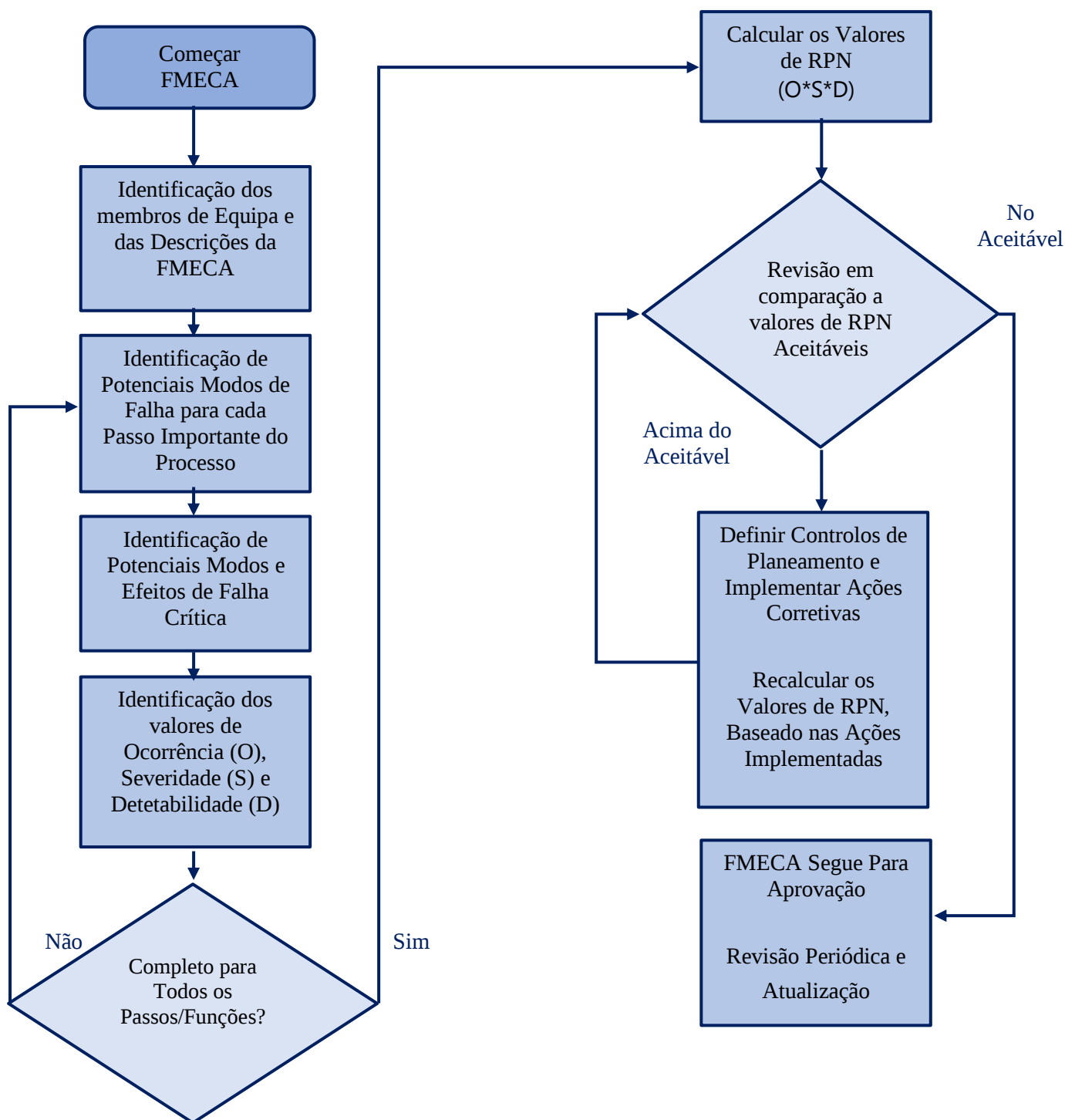


Figura 2.13 - Fluxograma de Decisão para a Elaboração da FMECA, Adaptado de [44].

2.5.1.3 Estimativa do Risco

A análise de risco é desdobrada em um conjunto fundamental de questões[34]:

- A identificação minuciosa das potenciais circunstâncias adversas, bem como a compreensão das suas possíveis implicações.
- A meticulosa avaliação da probabilidade de ocorrência das mesmas circunstâncias adversas.
- A ponderação cuidadosa da severidade das consequências, caso essas circunstâncias adversas se venham a concretizar.

A estimativa de risco envolve, por sua vez, a criteriosa comparação entre o risco identificado e os preceitos predefinidos de risco, consolidando, assim, uma abordagem sólida e baseada para a gestão de risco.

2.5.2 Controle do Risco

Quando nos deparamos com riscos considerados inaceitáveis, torna-se imperativo a implementação de medidas de controle, eliminação e redução, todas elas alinhadas com a natureza do risco em questão. Estas ações devem ser devidamente registradas e submetidas a uma avaliação rigorosa, a fim de garantir a sua eficácia na mitigação dos perigos identificados [34]. Apesar das várias abordagens disponíveis para o planeamento de medidas de controle, todas elas convergem no princípio fundamental de que a eliminação de riscos deve ser a prioridade. Quando a eliminação não é viável, o foco está na redução desses riscos, seja através da substituição de elementos perigosos por alternativas seguras ou de outras medidas adequadas [45].

A segurança de todas as pessoas expostas ao risco é a principal preocupação na hierarquização dessas medidas de controle, seguindo os parâmetros estabelecidos em conformidade normativa como a NP 4397:2008 e a Lei nº 102/2009 de 10 de setembro.

Na Figura 2.14 é apresentada a hierarquização das medidas de controle.

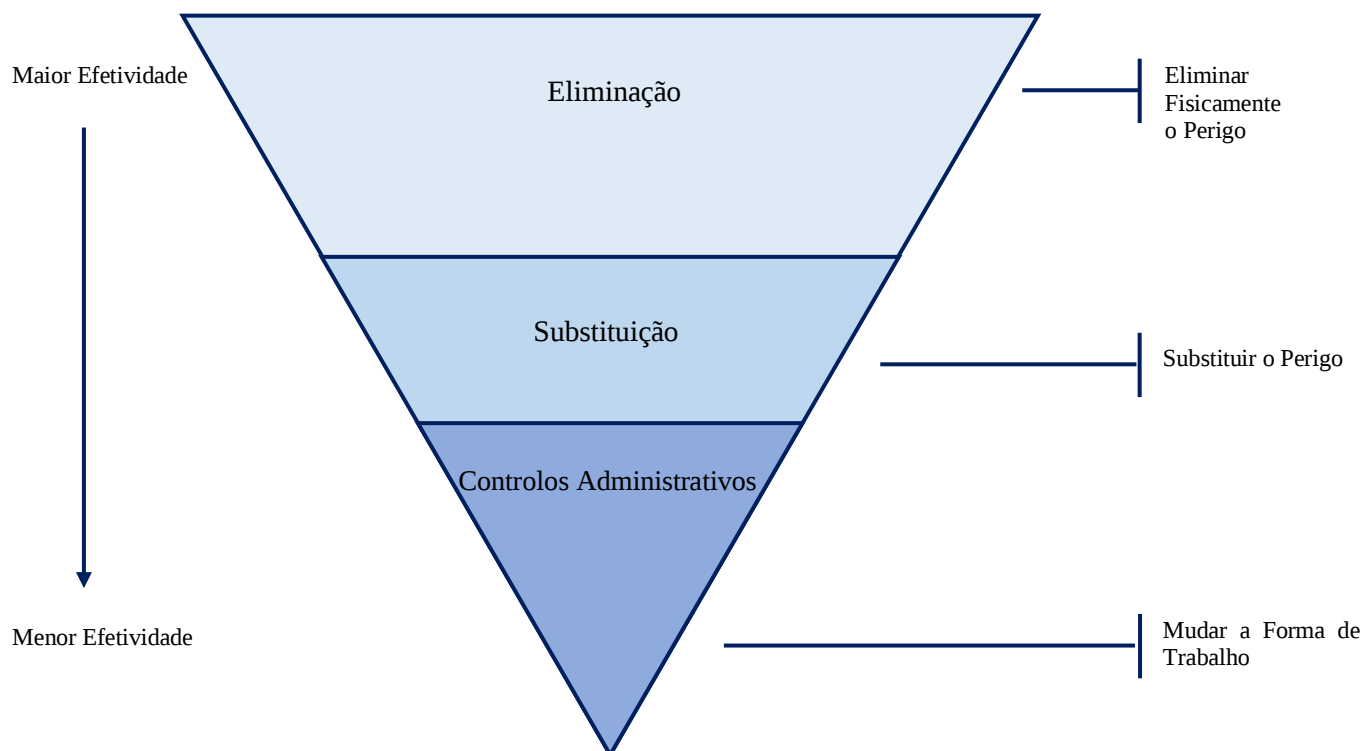


Figura 2.14 - Hierarquização das Medidas de Controlo, Adaptado de [45].

2.5.2.1 Redução do Risco

Foca-se nas estratégias para mitigar ou evitar riscos de qualidade quando estes ultrapassam um nível estabelecido como aceitável. A redução de riscos pode envolver a adoção de medidas para minimizar a severidade e a probabilidade de ocorrência de danos. Importa notar que a implementação de medidas de redução de riscos pode introduzir novos riscos no sistema ou acentuar a relevância de riscos já existentes. Por conseguinte, é aconselhável reavaliar a análise de riscos para identificar e avaliar possíveis alterações no risco após a aplicação de um processo de redução de riscos [46].

A Figura 2.15 esquematiza, como proceder à redução dos riscos.

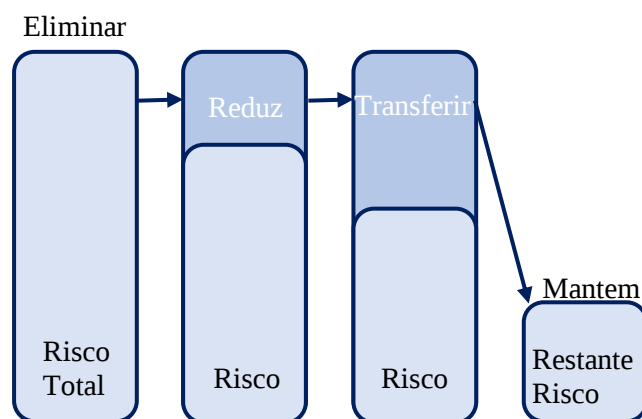


Figura 2.15 - Esquema de Representação do Processo de Redução de Riscos.

2.5.2.2 Aceitação do Risco

A aceitação de riscos envolve a tomada de decisões relativas à aceitação de um determinado risco. Essa decisão pode ser formal, indicando a aceitação do risco residual, ou mais passiva, quando os riscos remanescentes não são detalhadamente especificados. Em alguns cenários, mesmo com a aplicação das melhores práticas de gestão de riscos de qualidade, pode não ser possível eliminar completamente o risco. Nestes casos, é importante chegar a um acordo de estratégia adequada de gestão de riscos, resultando na redução do risco de qualidade para um nível especificado e considerado aceitável. A determinação desse nível aceitável deve ser feita caso a caso, levando em consideração diversos parâmetros relevantes.

2.5.3 Revisão do Risco

2.5.3.1 Revisão de Eventos

A gestão de riscos deve ser uma parte contínua do processo de gestão da qualidade. É fundamental implementar um mecanismo de revisão e monitorização de eventos. Os resultados do processo de gestão de riscos devem ser periodicamente revistos para incorporar novos conhecimentos e experiências. Uma vez iniciado o processo de gestão de riscos de qualidade, ele deve continuar a ser utilizado para avaliar eventos que possam afetar a decisão inicial de gestão de riscos de qualidade, sejam esses eventos planeados (por exemplo, resultados da revisão de produtos, inspeções, auditorias, controlo de alterações) ou não planeados (por exemplo, causas fundamentais de investigações de falhas, recalls). A frequência dessa revisão deve ser determinada com base no nível de risco, podendo incluir uma reavaliação das decisões de aceitação de riscos.

2.6 Técnicas Analíticas

A análise farmacêutica é o processo ou conjunto de processos que podem ser utilizados para identificar, determinar, separar, purificar e elucidar a estrutura do composto fornecido na formulação de produtos farmacêuticos. Os componentes aos quais a análise farmacêutica é feita são normalmente ingredientes farmacêuticos ativos (APIs), excipientes farmacêuticos (desintegrantes, ligantes, surfactantes, agentes suspensivos, agentes viscosizantes, polímeros, adesivos, lubrificantes, etc.), contaminantes presentes em produtos farmacêuticos ou metabolitos de medicamentos [47].

Existem dois tipos principais de análises químicas:

- Análise qualitativa (identificação)
- Análise quantitativa (estimativa)

1. A **análise qualitativa** é realizada para estabelecer a composição de substâncias naturais/sintéticas. Estes testes são realizados para indicar se a substância ou composto está presente na amostra ou não. Vários testes qualitativos são formação de precipitados, testes limite, reações de mudança de cor, ponto de fusão e ponto de ebulição, entre outros [48].

2. As técnicas **analíticas quantitativas** são principalmente utilizadas para quantificar qualquer composto ou substância na amostra. Estas técnicas baseiam-se em (a) desempenho quantitativo de uma reação química adequada e medindo a quantidade de reagente adicionado para completar a reação ou medindo a quantidade de produto de reação obtido, (b) movimento característico de uma substância através de um meio definido em condições controladas, (c) medição elétrica, (d) medição de algumas propriedades espectroscópicas do composto [48].

Na Figura 2.16, é apresentada alguns dos diferentes métodos analíticos, diferenciando-os em métodos clássicos e instrumentais.

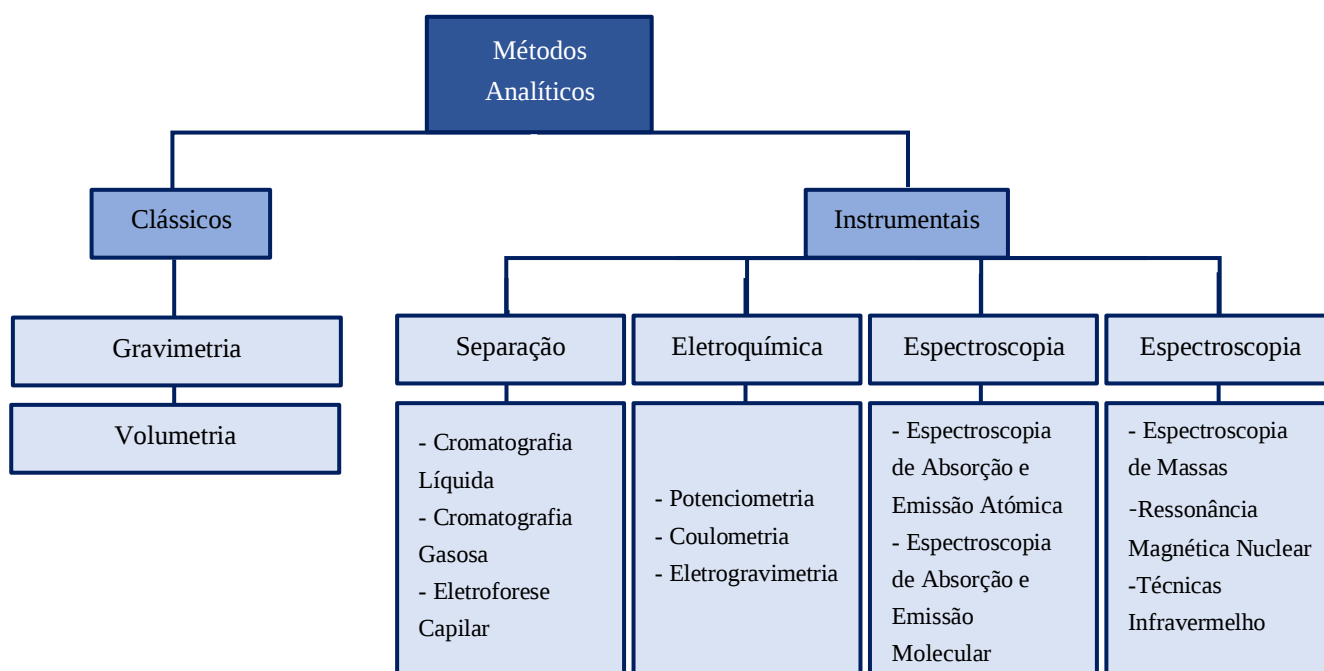


Figura 2.16 - Esquema dos vários Métodos analíticos, adaptado de [49]

2.6.1 Caracterização dos Testes

Testes de Identificação - Esses testes têm como objetivo confirmar a identidade de uma substância química ou composto. Eles são enquadrados na categoria de "Análise Qualitativa". Técnicas comuns usadas para testes de identificação incluem espectroscopia (como espectroscopia de infravermelho ou espectroscopia de massas), testes químicos específicos e comparação com padrões conhecidos.

Testes de Caracterização - A caracterização envolve a determinação das propriedades físicas e químicas de uma substância, como estrutura molecular, peso molecular, solubilidade, ponto de fusão, ponto de ebulição, etc. Esses testes podem ser enquadrados tanto na categoria de análise qualitativa quanto quantitativa.

Testes de Parâmetros Funcionais - Esses testes avaliam se um produto químico ou farmacêutico atende aos critérios de desempenho necessários para sua finalidade. Eles são uma parte importante da análise funcional. Por exemplo, um desses ensaios poderia ser a viscosidade em matérias primas semissólidas.

Testes de Composição - Esses testes determinam a composição química de uma amostra, identificando e quantificando os diferentes componentes presentes. Eles podem ser classificados como "Análise Quantitativa" quando envolvem a quantificação de componentes específicos.

Testes de Pureza - Os testes de pureza avaliam a proporção de uma substância ativa em relação a impurezas ou contaminantes em uma amostra. Eles também podem ser enquadrados na categoria de "Análise Quantitativa". Por exemplo, em produtos farmacêuticos, a determinação da pureza garante que o medicamento contenha a quantidade adequada de ingrediente ativo e esteja livre de impurezas.

2.7 Ensaios Analíticos

Na Tabela 2.2, é apresentada alguns dos ensaios analíticos efetuados para este estudo, classificando-os quanto à sua categoria de ensaios e a sua tipologia.

Tabela 2.2 - Tabela de Classificação dos Ensaios Quanto à Sua Categoria e Tipologia. (parte 1/3)

Ensaios	Categoria do Ensaio	Tipo de Análise
Absorvância	Pureza Geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Acidez ou alcalinidade	Pureza Geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Água por Karl-Fischer	Pureza Geral	Quantitativo
Aspetto da solução	Pureza Geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Cálcio e magnésio	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Carbonatos e substâncias insolúveis em ácidos	Pureza Orgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Cinzas sulfúricas	Pureza Inorgânica	Quantitativo
Cinzas totais	Pureza Inorgânica	Quantitativo
Cloretos	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Cloro livre	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Compostos Fenilados	Pureza Orgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite
Densidade	Pureza Geral	Quantitativo
Densidade relativa	Pureza Geral	Quantitativo

Tabela 2.2 - Tabela de Classificação dos Ensaioes Quanto á Sua Categoria e Tipologia. (parte 2/3)

Ensaioes	Categoria do Ensaio	Tipo de Análise
Doseamento	Composição	Quantitativo
Ferro	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaioes limite
Fosfatos inorgânicos	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaioes limite
Halogenetos	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaioes limite
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	Pureza Orgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaioes limite
Índice de ácido	Pureza Geral	Quantitativo
Índice de iodo	Pureza Inorgânica	Quantitativo
Índice de peróxido	Pureza Inorgânica	Quantitativo
Índice de saponificação	Pureza Geral	Quantitativo
Massa Molecular Relativa	Composição	Quantitativo
Matéria Orgânica	Pureza Geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaioes limite
Matéria Volátil	Pureza Geral	Quantitativo
Odor	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaioes limite
Óleos Minerais	Pureza Orgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaioes limite
Perda por ignição	Pureza Geral	Quantitativo
Perda por secagem	Pureza Geral	Quantitativo
Peróxidos	Pureza Geral	Quantitativo
pH	Pureza Geral	Quantitativo
Ponto de fusão	Pureza Geral	Quantitativo
Pureza enantiomérica, HPLC	Pureza Orgânica	Quantitativo
Resíduos por evaporação	Pureza Geral	Quantitativo

Tabela 2.2 - Tabela de Classificação dos Ensaio Quanto á Sua Categoria e Tipologia. (parte 3/3)

Ensaio	Categoria do Ensaio	Tipo de Análise
Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite
Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânica	Quantitativo
Substâncias Não Voláteis	Pureza Inorgânica	Quantitativo
Substâncias redutoras	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite
Substâncias Relacionadas	Pureza Orgânica	Quantitativo
Sulfatos	Pureza Inorgânica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite
Tiocianato	Pureza Orgânica	Quantitativo

2.8 Métodos Estatísticos

Shapiro-Wilk

O teste de normalidade de Shapiro-Wilk é um método estatístico amplamente utilizado para verificar a normalidade dos dados. Este teste foi proposto por Samuel Shapiro e Martin Wilk em 1965, e é utilizado em diferentes áreas, como a biologia, medicina, engenharia, entre outras [50].

Na sua essência, o teste de Shapiro-Wilk consiste em calcular um valor estatístico W , que é baseado na covariância entre os valores observados e os valores esperados em uma distribuição normal. Em seguida, é calculado um valor- p que representa a probabilidade de se obter um valor de W igual ou maior do que o valor observado, assumindo que os dados seguem uma distribuição normal.

O valor- p é então comparado com um nível de significância pré-definido, geralmente 0,05. Se o valor- p for menor do que o nível de significância, rejeita-se a hipótese nula de que os dados seguem uma distribuição normal. Caso contrário, não se pode rejeitar a hipótese nula, ou seja, os dados podem ser considerados normalmente distribuídos [51].

Histograma

O histograma é um gráfico que representa a frequência de ocorrência de valores dentro de intervalos predefinidos. A área de cada intervalo é proporcional à frequência das observações nele contidas. O histograma é uma ferramenta fundamental para visualização de dados e pode ajudar a identificar padrões na distribuição dos dados.

QQ-Plot

O gráfico qq-plot é a distribuição de probabilidade dos dados com uma distribuição teórica conhecida. O qq-plot é utilizado para verificar se uma distribuição de dados segue uma distribuição normal ou se é assimétrica ou curta-caudada. Se os pontos no gráfico caírem aproximadamente em uma linha reta, isso indica que a distribuição dos dados é normal.

Teste T Student

O teste T Student é um método estatístico utilizado para comparar as médias de duas amostras independentes ou para testar a diferença entre a média de uma amostra e um valor teórico [52].

Este teste foi introduzido por William Sealy Gosset em 1908, que utilizou o pseudônimo "Student" em suas publicações. Baseado na distribuição T de Student, que é uma distribuição de probabilidade utilizada para estimar a média de uma população com base em uma amostra [53].

Assim, este teste é utilizado quando se tem uma amostra com distribuição normal e variância desconhecida, o que é comum em pesquisas e experimentos. O teste é um método paramétrico, ou seja, ele faz suposições sobre os parâmetros da população, como a distribuição normal e a variância. Se as suposições deste teste não forem atendidas, pode ser necessário utilizar um método estatístico não-paramétrico [54].

Teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney

O método estatístico Teste U é uma técnica não paramétrica utilizada para comparar a distribuição de duas amostras independentes. Essa metodologia foi desenvolvida por Wilcoxon e Mann em 1945 e é conhecida também como Teste de Mann-Whitney ou Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. [55].

Este teste é aplicado quando as amostras em estudo não possuem normalidade ou homogeneidade de variância, o que inviabiliza o uso de métodos paramétricos. Nesse sentido, o teste pode ser visto como uma alternativa robusta e eficiente para análise de dados não normais.

A lógica por trás do Teste U é comparar as classificações ordenadas dos valores das duas amostras, em vez dos próprios valores. O teste estima a probabilidade de que um valor escolhido

aleatoriamente de uma das amostras seja maior do que um valor escolhido aleatoriamente da outra amostra.

O resultado é um valor de estatística, que é comparado com uma tabela de valores críticos para determinar se há diferenças estatisticamente significativas entre as amostras em estudo. O Teste U pode ser unicaudal ou bicaudal, dependendo da hipótese estatística em teste [56].

Cartas de Controle

As cartas de controle permitem determinar se um processo está sob controle estatístico ou não. No entanto, é necessário avaliar se o processo é capaz de produzir de acordo com as especificações pré-definidas do produto. A capacidade do processo mede a variação devida a causas comuns comparando a distribuição de uma característica do produto com os limites de especificação. Nesse sentido, os índices de capacidade do processo, calculados pela metodologia Seis Sigma, verificam se o processo é capaz e se está centrado em relação ao valor médio de referência (valor nominal) [57].

É importante salientar que a análise de capacidade do processo é uma ferramenta crucial na garantia da qualidade e na satisfação do cliente [53].

A capacidade do processo está diretamente relacionada com a capacidade de produzir produtos que atendam às especificações do cliente [58]. Portanto, a avaliação da capacidade do processo é um requisito importante para garantir a qualidade do produto e a satisfação do cliente [59].

2.9 Amostragem

Na indústria farmacêutica, a amostragem de matérias-primas desempenha um papel crítico na garantia da qualidade e na segurança dos produtos finais. Esta etapa do processo é de extrema importância, uma vez que as matérias-primas utilizadas no fabrico de medicamentos podem variar em qualidade e pureza

A primeira consideração na amostragem de matérias-primas é a representatividade da amostra. É essencial que a amostra retirada seja um reflexo preciso do lote de matérias-primas em questão. A análise de risco nesse contexto envolve a avaliação de como a redução de ensaios analíticos pode afetar a capacidade de obter uma amostra representativa. Isso inclui considerar a variabilidade intrínseca das matérias-primas e a capacidade dos métodos de amostragem em capturar essa variabilidade.

Além disso, é importante considerar os riscos associados à contaminação cruzada durante o processo de amostragem. A contaminação cruzada pode ocorrer se as ferramentas de amostragem não forem adequadamente limpas entre diferentes amostras, o que pode comprometer a integridade dos resultados analíticos.

As análises realizadas nas amostras de matérias-primas podem incluir diversos tipos de testes[60]:

Verificação da Identidade: Este teste tem como objetivo confirmar que a matéria-prima é realmente o que foi declarado e que não houve troca ou contaminação durante o armazenamento ou transporte.

Testes Farmacopeicos ou Análogos Completos: As farmacopeias estabelecem normas e métodos de teste específicos para diversas matérias-primas. Realizar testes completos de acordo com essas normas é fundamental para garantir a qualidade.

Testes Especiais ou Específicos: Além dos testes farmacopeicos, podem ser necessários testes adicionais específicos para as matérias-primas, dependendo das características do produto final e das exigências regulatórias.

Ao selecionar materiais de partida, a escolha do plano de amostragem é crucial. Aqui estão três exemplos:

Plano "n": Use com cuidado apenas para materiais uniformes de fontes confiáveis. Baseia-se em $n = 1 + \sqrt{N}$, onde N é o número de unidades de amostra. Um número mínimo de recipientes é amostrado, com amostras originais retiradas aleatoriamente.

Plano "p": Adequado para materiais uniformes de fontes reconhecidas, focado na identidade. Baseia-se em $p = 0,4\sqrt{N}$, com amostras retiradas de todas as unidades de amostragem e testadas para identidade.

Plano "r": Usado quando a uniformidade é questionável ou a fonte é desconhecida. Baseia-se em $r = 1,5\sqrt{N}$, com amostras retiradas de todas as unidades de amostragem e testadas para identidade. Se os resultados forem concordantes, amostras "r" são combinados para formar a amostra de retenção.

3.1 Planificação do Trabalho

No começo desta etapa, elaborou-se um plano com vista à concretização dos propósitos desta tese no contexto do laboratório Edol.

Tal como mencionado no capítulo 2.4.1.1, o risco retém-se sobre:

O risco de ao ser suprimida uma análise específica em uma matéria-prima, resultar na não deteção de defeitos e, consequentemente, afetar adversamente a qualidade do processo de fabrico de um produto final.

Este plano englobou as etapas seguintes:

- Uma análise inicial da literatura e da empresa.
- Identificação dos fatores relevantes para a análise de risco.
- Seleção de um método de análise de risco.
- Recolha e tratamento dos dados necessários para o estudo.
- Aplicação do método de análise de risco e avaliação dos riscos.
- Implementação de medidas de mitigação e reanálise do risco

Seguidamente, foi realizada uma revisão da literatura para explorar diferentes tópicos relacionados à indústria farmacêutica e à gestão do risco. Foram examinados métodos de avaliação de risco e gestão do risco, assim como a importância da qualidade na indústria farmacêutica. Além disso, foi considerada a natureza dos riscos no mundo industrial, bem como a legislação associada à qualidade e segurança no trabalho. O objetivo principal deste estudo foi obter uma compreensão abrangente dos principais tópicos relacionados à indústria farmacêutica e à gestão do risco.

No âmbito do estudo realizado no laboratório EDOL, foram adotadas várias medidas para uma análise aprofundada. Inicialmente, houve a visita às instalações e departamentos, permitindo uma compreensão mais clara do ambiente organizacional em questão. Em seguida, houve um enquadramento das temáticas a serem estudadas em relação à empresa, para uma melhor compreensão do contexto em que as mesmas se inserem. Além disso, foram analisados trabalhos anteriormente realizados na empresa com temáticas semelhantes, com o intuito de identificar pontos de melhoria e boas práticas a serem

implementadas. Por fim, foram oferecidas formações para capacitação do uso dos programas disponíveis, garantindo uma utilização mais eficiente dos recursos tecnológicos da empresa.

Deste modo, estabeleceu-se que esta análise de risco seria realizada para as categorias de Matérias-Primas (MPs) manipuladas entre os anos de 2012 e 2022, englobando as seguintes categorias:

- 34 Ingredientes Farmacêuticos Ativos (APIs)
- 126 Excipientes
- 9 Conservantes

Além disso, este estudo é concebido como um processo contínuo e flexível. À medida que novas matérias-primas são adquiridas, novos lotes de fornecedores entram em contato com o laboratório EDOL ou mais análises são realizadas nos lotes das matérias-primas estudadas, a avaliação de risco permanecerá em constante evolução. Isso garantirá que o laboratório esteja sempre preparado para identificar e mitigar os riscos associados à supressão de análises específicas, tanto para as matérias-primas existentes quanto para aquelas que possam surgir no futuro.

Identificação do Risco

Considerando as fontes literárias que foram examinadas e a pesquisa minuciosa realizada em relação à empresa, foi viável discernir a natureza do risco central abordado neste estudo, que consiste na possível ocorrência de discrepâncias nos produtos da linha EDOL, quando submetidos a uma redução de testes analíticos durante o processo de avaliação das matérias-primas.

Consequentemente, foram definidos os seguintes parâmetros para a avaliação de risco nas respectivas análises:

Matérias Primas:

- Histórico de OOS's
- Distribuição de dados
- Comparação de dados entre o laboratório EDOL e o fornecedor
- Número de lotes em análise
- Qualificação e avaliação do fornecedor/fabricante
- Tipologia
- Estabilidade da substância
- Toxicidade (NOAEL, PDE)
- Tipo de Produto

- Duração Prevista de tratamento
- Detetabilidade durante fabrico

Análise de Risco - Método Escolhido

Tal como abordado no capítulo 2.4.1.2 o método escolhido para a análise de risco no laboratório farmacêutico é a FMECA (Análise de Modo e Efeito de Falha Crítica). A preferência por este método deve-se à sua capacidade de considerar a criticidade das falhas, além da simples avaliação da probabilidade de ocorrência e da severidade das falhas. Isso permite a priorização eficaz das ações de mitigação de riscos, focando nos modos de falha mais críticos com maior potencial de impacto. Além disso, a FMECA oferece a opção de quantificar os riscos, proporcionando uma análise mais precisa. A compatibilidade com as diretrizes da indústria farmacêutica reforça a escolha da FMECA como método principal. Comparativamente a outros métodos, a FMECA destaca-se pela sua abordagem abrangente, considerando tanto a probabilidade de falhas quanto o impacto no produto final. Tornando-a uma ferramenta poderosa na identificação e mitigação de riscos críticos em processos farmacêuticos, garantindo a qualidade dos produtos.

3.2 Recolha e Processamento de Base de Dados

1ª Fase - Definição dos Métodos de Recolha e Análise de Dados

No âmbito da metodologia adotada para esta pesquisa, é fundamental destacar a importância das condições estabelecidas para a recolha dos dados essenciais. O processo de recolha e análise de informações desempenhou um papel crucial ao longo da realização deste estudo, constituindo a fase da dissertação que deteve mais tempo para a sua conclusão. Desde o início, definimos com precisão os métodos a serem utilizados na recolha e análise de dados, com o intuito de otimizar a gestão do tempo disponível. A verificação da precisão do trabalho em cada etapa da recolha de dados revelou-se igualmente indispensável para prevenir potenciais erros que pudessem comprometer a credibilidade da análise em momentos subsequentes.

Nesse contexto, os dados obtidos nesta investigação foram submetidos a um minucioso exame e, posteriormente, confrontados com os dados fornecidos pelo fornecedor após cada fase de tratamento. Esse procedimento assegurou a validade das informações obtidas e preveniu a possível perda de dados ao longo do processo.

A recolha de dados foi realizada de forma abrangente, envolvendo a utilização das ferramentas informáticas da nossa empresa, bem como interações com os colaboradores e o acompanhamento de processos internos. Quanto ao tratamento dos dados, optamos pelo uso do software Excel.

As etapas específicas desse processo incluíram a recolha dos boletins de análise para cada matéria-prima em estudo, a subdivisão desses boletins de acordo com a tipologia das matérias-primas, a criação de uma tabela principal para a ferramenta FMECA e a elaboração de planilhas de análise individuais para cada matéria-prima analisada. Além disso, foi criada uma tabela de valores e ensaios utilizados para as matérias-primas ao longo do período de 2012 a 2022, tanto para os dados provenientes do laboratório EDOL quanto para os dados do fornecedor. Por fim, os ensaios foram qualificados como qualitativos ou semi-qualitativos, e foram estabelecidos limites para esses ensaios.

2ª Fase - Avaliação da Ocorrência, Severidade e Detetabilidade do Risco

Na segunda fase do nosso processo, focamo-nos na análise da ocorrência, severidade e detetabilidade dos riscos. Começamos por criar uma ferramenta no Excel para a análise minuciosa de cada matéria-prima. Para tal, recolhemos todos os dados dos ensaios, obtidos a partir dos boletins de análise, tanto do laboratório Edol como do fornecedor.

A primeira etapa consistiu em avaliar a ocorrência do risco. Com base na recolha de dados, classificámos os ensaios em duas categorias: quantitativos e semi-qualitativos/ensaios limites. Em seguida, procedemos à análise dos ensaios, tendo em conta o histórico de resultados OOS (fora das especificações).

Para os ensaios quantitativos, tanto do laboratório Edol como do fornecedor, realizámos uma avaliação adicional, considerando a distribuição dos dados através do teste de Shapiro-Wilk. Se os dados seguissem uma distribuição normal e houvesse mais de 10 lotes analisados, efetuávamos um teste t de Student para determinar se havia diferenças significativas entre eles. Caso houvesse mais de 20 lotes analisados com distribuição normal, realizávamos uma análise CPK.

No entanto, se os dados do laboratório Edol e do fornecedor não seguissem uma distribuição normal, recorríamos ao teste de U de Mann-Whitney para avaliar possíveis diferenças significativas entre os dados.

Além disso, na categoria de ocorrência, analisámos a confiança no fornecedor, considerando o número total de lotes avaliados para os ensaios do laboratório Edol e a qualificação do fornecedor. Esta última envolveu uma avaliação de três componentes: auditoria, reclamações e fornecimento de documentação.

Continuando com a análise de ocorrência, também avaliamos a estabilidade da matéria-prima, considerando fatores como higroscopicidade, termolabilidade e oxidabilidade.

Após a análise completa da ocorrência do risco, passámos à avaliação da severidade. Neste ponto, classificámos os ensaios com base na tipologia da matéria-prima, na duração prevista do tratamento do produto final, na classificação do produto final (medicamentoso ou não medicamentoso), na quantidade relativa de matéria-prima no produto final e na toxicidade, que incluiu os valores de PDE e NOAEL.

Por fim, abordamos a avaliação da detetabilidade do risco, considerando a periodicidade das análises e a capacidade de detetar problemas durante o fabrico.

3ª Fase – Análise do Risco

Na terceira fase deste processo, procedemos à conclusão da folha de cálculo da FMECA, com o intuito de alcançar uma avaliação dos riscos. Esta avaliação permitiu-nos categorizar os riscos como aceitáveis, não aceitáveis ou requerendo uma decisão adicional, quando comparados com a matriz de decisão previamente estabelecida.

4ª Fase – Mitigação do Risco

Já na quarta fase, dedicamo-nos à implementação das estratégias de mitigação de risco. O nosso foco principal era garantir que todos os ensaios identificados como risco aceitável, onde seria possível a perceção da nova periodicidade de análise para os ensaios, concluindo que tipos de reduções seria possível com este estudo efetuado.

Desta forma, foi possível avançar com um plano através destas quatro fases cuidadosamente planeadas e executadas. Como é possível observar na Figura 3.1.

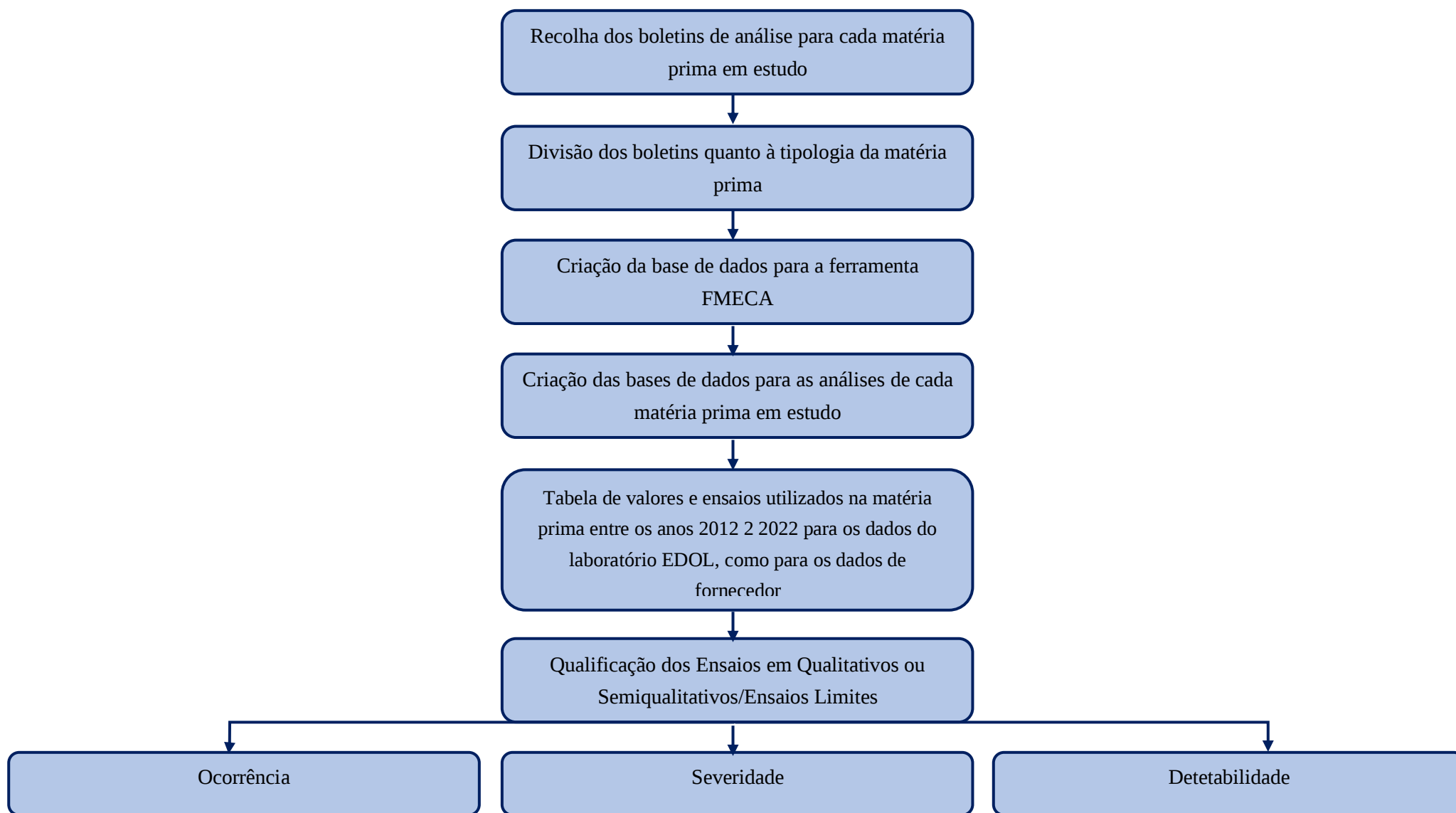


Figura 3.1 - Fluxograma dos Passos Efetuados na Metodologia (parte 1/3).

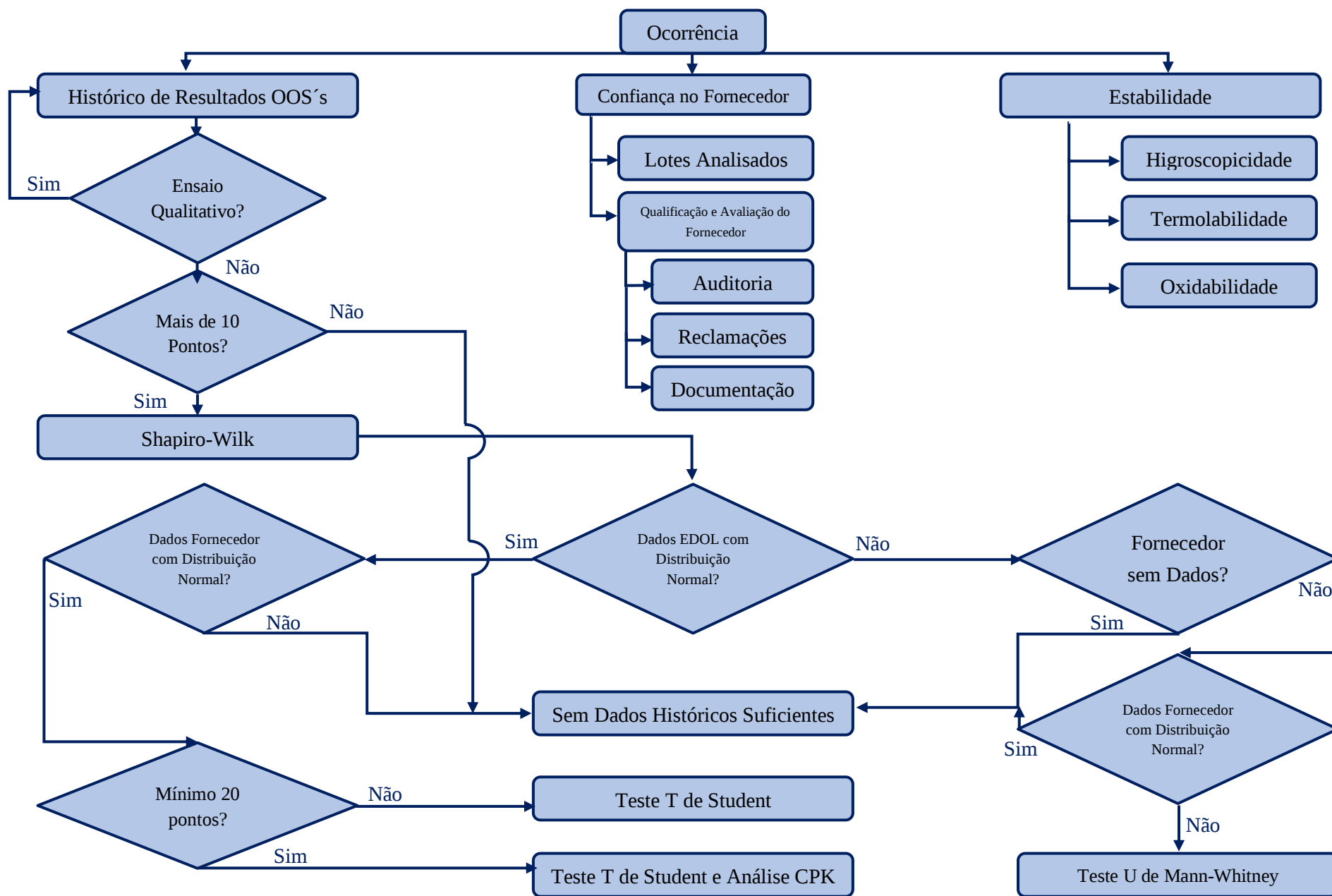


Figura 3.1 - Fluxograma dos Passos Efetuados na Metodologia (parte 2/3).

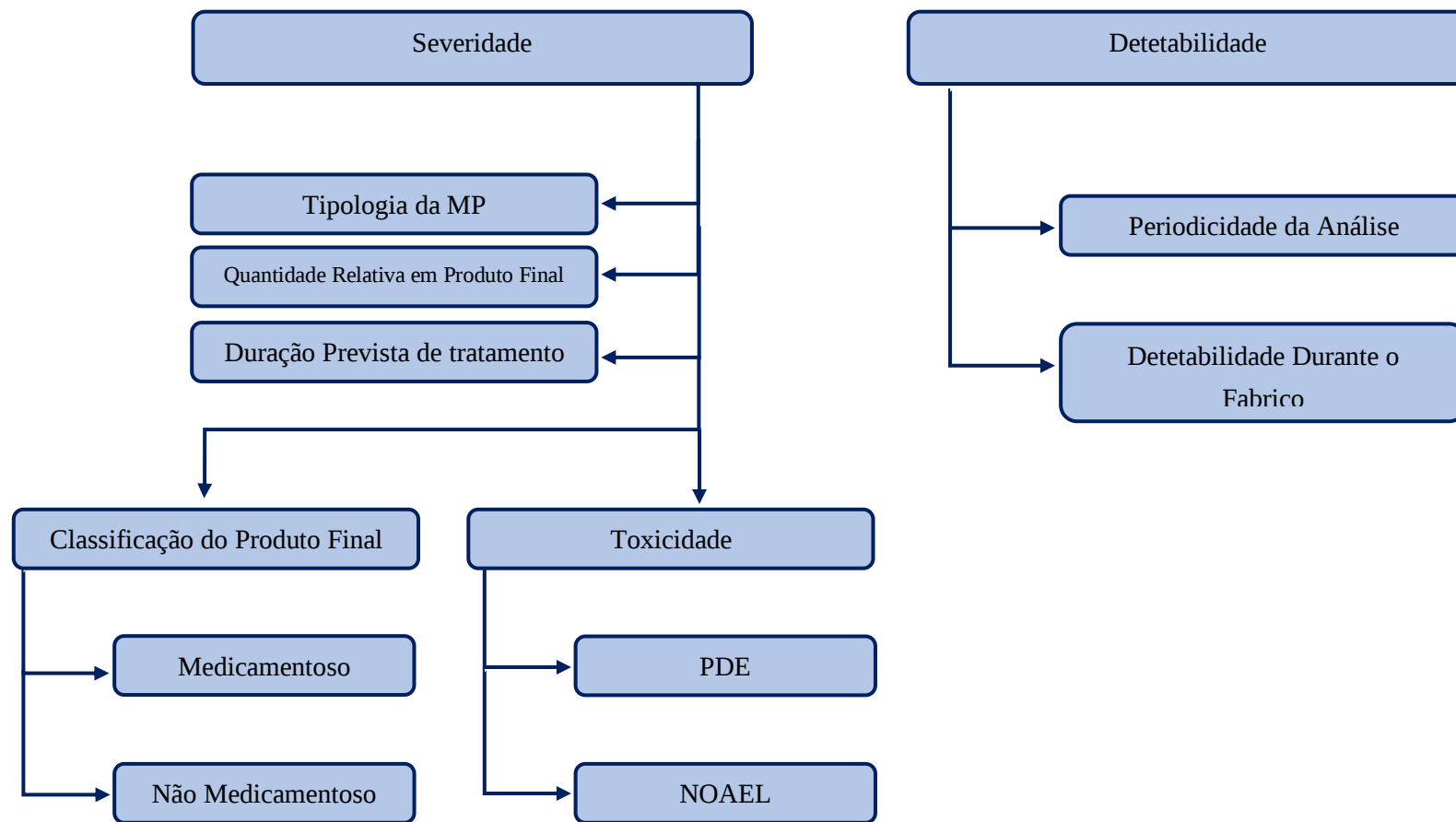


Figura 3.1 - Fluxograma dos Passos Efetuados na Metodologia (parte 3/3).

3.3 Análise de Risco - FMECA

Com o intuito de viabilizar a implementação da análise FMECA em conformidade com os parâmetros definidos, tornou-se imperativo estabelecer critérios de quantificação do risco para tais parâmetros. A seguir, apresentam-se os critérios estipulados para avaliar os diferentes parâmetros atribuídos à ocorrência, severidade e detetabilidade.

3.3.1 Priorização do Risco

O objetivo a seguir é dar prioridade aos diferentes tipos de falhas, com o intuito de quantificar o nível de risco envolvido. Assim, devemos determinar se as falhas estão a ser adequadamente controladas ou se é necessário aplicar medidas preventivas ou corretivas. Para facilitar esse processo, foram criadas escalas para avaliar os níveis de severidade (S), ocorrência (O) e detetabilidade (D) dos fatores. Para calcular o RPN (Número de Prioridade de Risco), a equação 3.1 é usada, que multiplica os valores de S, O e D.

$$RPN = O \times S \times D \quad (3.1)$$

Escala de nível de risco para Ocorrência

Na Tabela 3.1, é apresentada a classificação atribuída à probabilidade de ocorrência para o risco associado à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em um laboratório farmacêutico.

Tabela 3.1 - Tabela de Escala de Nível de Risco Para a Ocorrência.

Ocorrência	Valor a ser atribuído
Probabilidade remota de ocorrência	1
Probabilidade baixa de ocorrência	3
Probabilidade média de ocorrência	5
Probabilidade alta de ocorrência	7
Probabilidade muito alta de ocorrência	9
Probabilidade quase certa de ocorrência	11

Probabilidade Remota de Ocorrência: Essa classificação representa a situação em que o evento é extremamente improvável de ocorrer. Pode ser atribuída quando há fortes salvaguardas e controle rigoroso para evitar a supressão acidental de análises.

Probabilidade Baixa de Ocorrência: Indica que o evento tem uma probabilidade baixa de acontecer, mas ainda existe uma pequena chance. Isso pode se aplicar quando há algum nível de incerteza nas medidas de controle.

Probabilidade Média de Ocorrência: Reflete um cenário em que a ocorrência do evento é moderadamente provável, mas não é uma ocorrência frequente. Pode ocorrer devido a variações ocasionais ou falhas em procedimentos de controle.

Probabilidade Alta de Ocorrência: Essa classificação sugere que o evento tem uma probabilidade considerável de ocorrer com frequência. Isso pode acontecer devido a falhas recorrentes nos procedimentos de controle.

Probabilidade Muito Alta de Ocorrência: Indica que o evento é altamente provável de ocorrer regularmente. Isso pode ser resultado de procedimentos de controle inadequados ou problemas sistêmicos persistentes.

Probabilidade Quase Certa de Ocorrência: Representa a situação em que o evento é praticamente certo de ocorrer sempre que as condições apropriadas estiverem presentes. Isso pode ocorrer quando os procedimentos de controle são sistematicamente ineficazes.

Escala de nível de risco para Severidade

Na Tabela 3.2, é apresentada a classificação atribuída à severidade para o risco associado à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em um laboratório farmacêutico.

Tabela 3.2 - Tabela de Escala de Nível de Risco Para a Severidade.

Severidade	Valor a ser atribuído
Severidade insignificante	1
Severidade quase insignificante	3
Severidade baixa	5
Severidade média	7
Severidade alta	9
Severidade muito alta	11

Severidade Insignificante: Esta classificação é aplicada quando a supressão de uma análise específica em uma matéria-prima tem um impacto mínimo ou quase nulo na qualidade do processo de fabrico. Isso pode ocorrer quando a análise em questão é redundante ou não tem uma correlação direta com a detecção de defeitos relevantes.

Severidade Quase Insignificante: Uma classificação ligeiramente superior é atribuída quando a supressão da análise tem algum impacto, mas esse impacto é considerado de baixa relevância. Pode ser o caso de análises cujas falhas raramente afetam o produto final.

Severidade Baixa: Quando a supressão de uma análise tem um impacto significativo, mas ainda gerenciável, na detecção de defeitos ou na qualidade do processo de fabrico, a classificação de severidade baixa é aplicada. Isso indica que medidas de mitigação podem ser eficazes.

Severidade Média: A classificação de severidade média reflete um risco mais substancial. Aqui, a supressão da análise pode resultar em um impacto significativo na detecção de defeitos, potencialmente afetando a qualidade do produto final. São necessárias ações corretivas e planos de contingência.

Severidade Alta: Quando a supressão de uma análise específica em uma matéria-prima pode causar danos graves à qualidade do processo de fabrico e ao produto final, é atribuída uma classificação de severidade alta. Esses riscos exigem medidas imediatas de mitigação e controle.

Severidade Muito Alta: A classificação de severidade muito alta é reservada para cenários em que a não realização da análise analítica pode levar a consequências extremamente graves, como riscos para a saúde do paciente, violações regulatórias graves ou interrupção significativa do processo de fabrico. Esses riscos são de máxima prioridade e requerem ação imediata.

Escala de nível de risco para Detetabilidade

Na Tabela 3.3, é apresentada a classificação atribuída à detetabilidade para o risco associado à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em um laboratório farmacêutico.

Tabela 3.3 - Tabela de Escala de Nível de Risco Para a Detetabilidade.

Detetabilidade	Valor a ser atribuído
Detetabilidade certa	1
Detetabilidade muito alta	3
Detetabilidade alta	5
Detetabilidade média	7
Detetabilidade baixa	9
Detetabilidade remota	11

Detetabilidade Certa: Esta classificação representa a situação ideal em que a detecção de defeitos é absolutamente garantida. Pode ser atribuída quando um ensaio específico é altamente confiável e não deixa margem para falhas na identificação de defeitos nas matérias-primas. Essa classificação é a mais desejável e representa o menor risco.

Detetabilidade Muito Alta: Reflete uma situação em que a probabilidade de detetar erros é muito alta, embora possa haver uma pequena margem para erro. Isso pode ser aplicável a ensaios que são altamente precisos, mas não totalmente infalíveis.

Detetabilidade Alta: Indica que a detecção de erros ainda é alta, mas há uma margem maior para possíveis falhas. Ensaios com essa classificação ainda são confiáveis, mas podem não identificar todos os erros de todas as situações.

Detetabilidade Média: Refere-se a uma situação em que a detecção de erros é de qualidade média. Os ensaios nessa categoria podem ser suscetíveis não ser tão sensíveis quanto outros métodos.

Detetabilidade Baixa: Essa classificação aponta para uma capacidade limitada de detetar erros. Ensaios com detetabilidade baixa podem falhar em identificar muitos tipos de erros, representando um risco significativo para a qualidade do processo de fabrico.

Detetabilidade Remota: A detecção de erros é altamente improvável com essa classificação. Isso pode ocorrer em casos em que não há ensaios específicos disponíveis para detectar determinados tipos de erros.

3.3.2 Ocorrência

A importância de avaliar cuidadosamente essa probabilidade reside no fato de que o não cumprimento dos padrões de qualidade pode ter repercussões significativas. Por exemplo, ao suprimir determinada análise, podemos inadvertidamente ignorar a deterioração de matérias-primas, o que, por sua vez, pode prejudicar a qualidade do produto final. Desta forma a Ocorrência está distribuída nas seguintes avaliações.

3.3.2.1 Histórico de Resultados

A categoria de Histórico de Resultados inclui as avaliações do Número de Resultados Fora de Especificação (OOS), análise de CPK, teste t de Student e teste U de Mann-Whitney.

Ensaio Qualitativos

No caso dos ensaios qualitativos, a avaliação do Número de OOS é a única aplicada dentro da categoria de Histórico de Resultados. No entanto, é importante notar que esta avaliação também é utilizada nos ensaios quantitativos.

Número de OOS

A Tabela 3.4 apresenta os critérios estabelecidos para esta avaliação.

Tabela 3.4 - Critérios Estabelecido Para o Número de OOS's.

Especificação	Classificação
Nenhuma	1
1 OOS sem rejeição de lote	9
1 OOS com rejeição de lote ou mais de 1 OOS	11

Nenhuma: A atribuição de um valor baixo de probabilidade a essa categoria reflete a ideia de que, em circunstâncias ideais e com análises completas, não deveria haver OOS na matéria-prima.

Isso sugere que, quando todas as análises são conduzidas, o risco de não detetar defeitos é mínimo, uma vez que as análises estão em conformidade com os padrões.

1 OOS sem rejeição de lote: Um valor mais alto é atribuído a esta categoria em comparação com a primeira, indicando um aumento significativo na probabilidade de ocorrência de OOS quando apenas uma análise está em falta.

No entanto, a falta de rejeição do lote sugere que o defeito não afetou a qualidade do produto final, embora possa ter afetado a qualidade da MP.

1 OOS com rejeição de lote ou mais de 1 OOS: Aqui, a classificação mais alta de 11 indica que existe uma probabilidade substancialmente alta de ocorrência de OOS, e que em pelo menos um caso, isso resultaria na rejeição de todo o lote de MP. Além disso, considera a possibilidade de mais de um OOS ocorrer. Isso indica um risco mais elevado e implica que a supressão de análises específicas poderia potencialmente levar a falhas graves na deteção de defeitos, afetando adversamente a qualidade do processo de fabrico do produto final.

Ensaaios Quantitativos

Análise CPK

A Tabela 3.5 apresenta os critérios estabelecidos para a análise CPK.

Tabela 3.5 - Critérios Estabelecido Para a Análise CPK.

Especificação	Classificação
Superior a 2	1
Entre 1,3 e 2	5
Entre 1,3 e 1	7
Inferior de 1	9

Quando o CPK é superior a 2, isso indica uma alta capacidade do processo de fabrico em lidar com variações. Portanto, a probabilidade de uma única análise de matéria-prima ter um impacto crítico na qualidade do produto final é baixa, uma vez que o processo de fabrico é robusto e capaz de tolerar variações.

Um CPK entre 1,3 e 2 sugere que o processo de fabrico ainda é capaz de lidar com variações, mas não tão eficazmente quanto no caso anterior. Nesse cenário, a probabilidade de uma análise específica ter um impacto é moderada, pois o processo ainda é razoavelmente robusto, mas pode ser mais sensível a variações na matéria-prima.

Quando o CPK está entre 1,3 e 1, indica que o processo de fabrico tem uma capacidade limitada para lidar com variações. Portanto, a probabilidade de uma análise específica ter um impacto é mais alta, pois o processo é mais suscetível a variações na matéria-prima.

Um CPK inferior a 1 indica que o processo de fabrico está fora de controlo e é altamente suscetível a variações. Nesse caso, a probabilidade de uma análise específica ter um impacto crítico na qualidade do produto final é alta, pois o processo é instável e não consegue lidar eficazmente com variações na matéria-prima.

Teste T Student e Teste U de Mann-Whitney

A Tabela 3.6 apresenta os critérios estabelecidos para Teste T Student e Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 3.6 - Critérios Estabelecidos Para o Teste T Student e Teste U de Mann-Whitney.

Especificação	Classificação
Sem diferença significativa	1
Com diferença significativa	9

No cenário em que atribuímos o valor 1, concluímos que não existe uma discrepância significativa entre os ensaios analíticos realizados no laboratório EDOL e os realizados pelo fornecedor. Isso implica que, ao eliminar uma análise específica numa matéria-prima, as chances de não detetar defeitos são relativamente baixas. Por outras palavras, é improvável que ocorra uma falha no processo de deteção de defeitos. Essa classificação reflete a situação ideal na qual a redução de ensaios analíticos pode ser realizada sem causar um impacto significativo na qualidade do produto final.

Por outro lado, no cenário em que atribuímos o valor 9, concluímos que existe uma diferença significativa entre os ensaios analíticos realizados no laboratório EDOL e os do fornecedor. Ao suprimir uma análise específica em uma matéria-prima nesse cenário, aumentamos substancialmente o risco de não detetar defeitos, o que, por sua vez, pode afetar adversamente a qualidade do processo de fabrico do produto final. Essa classificação indica que há uma alta

probabilidade de a redução de ensaios analíticos poder resultar em problemas de qualidade e produção.

3.3.2.2 Caracterização do Ensaio

A Tabela 3. apresenta os critérios estabelecidos para a caracterização do ensaio.

Tabela 3.7 - Critérios Estabelecidos Para a Caracterização do Ensaio.

Especificação	Classificação
Característica	1
Parâmetro funcionais	5
Composição	7
Pureza	9
Identificação	11

Característica: Estes ensaios têm a menor classificação de probabilidade de ocorrência, porque eles geralmente estão relacionados a características físicas e químicas básicas da matéria-prima. A não realização de um ensaio de características pode não representar um risco significativo de não detecção de defeitos, pois defeitos óbvios podem ser identificados por meio de observação visual ou por outros meios menos específicos.

Parâmetros Funcionais: Os ensaios de parâmetros funcionais têm uma classificação de probabilidade intermédia. Isso ocorre porque eles estão relacionados ao desempenho funcional da matéria-prima no processo de fabrico. Embora a não realização desses ensaios possa não levar diretamente à detecção de defeitos, eles desempenham um papel importante na garantia da qualidade do produto final, tornando a probabilidade de ocorrência de risco maior do que para ensaios de características simples.

Composição: Os ensaios de composição têm uma probabilidade de ocorrência mais alta devido à sua relação direta com a composição química da matéria-prima. Alterações na composição podem ter impactos significativos na qualidade do produto final e, portanto, a não realização desses ensaios aumenta a probabilidade de não detecção de defeitos.

Pureza: A pureza da matéria-prima é crítica para a qualidade do produto final, e a não realização de ensaios de pureza representa um risco significativo de não detecção de defeitos. Portanto, esses ensaios têm uma alta classificação de probabilidade de ocorrência.

Identificação: Os ensaios de identificação têm a classificação mais alta de probabilidade de ocorrência. Isso ocorre porque a não realização desses ensaios pode resultar na utilização de uma matéria-prima inadequada ou degradada no processo de fabrico. Isso pode ter sérios impactos na qualidade do produto final, na segurança e na conformidade regulamentar.

3.3.2.3 Confiança no Fornecedor

A categoria de Histórico de Resultados inclui as avaliações do número de lotes analisados e da qualificação e avaliação do fornecedor.

Lotes Analisados

Este parâmetro corresponde ao número de lotes que foram possíveis a recolha de dados do Edol, entre os anos de 2012 e 2022, para qualquer um dos 3 tipos de MP em estudo. Neste parâmetro é também possível averiguar que há certas MPs que acabam por ter uma maior rotatividade.

A Tabela 3.8 apresenta os critérios estabelecidos o número de lotes analisados.

Tabela 3.8 - Critérios Estabelecidos para o Número de Lotes Analisados.

Especificação	Classificação
>30 lotes analisados	1
20 a 30 lotes analisados	3
15 a 20 lotes analisados	5
10 a 15 lotes analisados	7
5 a 10 lotes analisados	9
até 5 lotes analisados	11

Com base nos critérios estabelecidos para a análise de risco em testes analíticos de matérias-primas farmacêuticas, estipulou-se que quanto menor fosse o número de lotes analisados, maior seria o nível de risco a ser atribuído neste parâmetro, sendo que esta implica uma menor quantidade de dados disponíveis para a avaliação. Consequentemente, os resultados obtidos a partir de um número reduzido de lotes pode não ser representativo da realidade, o que aumenta o nível de incerteza e o risco associado à tomada de decisão. Por outro lado, quando há um grande número de lotes analisados, é possível obter uma maior confiança nos resultados obtidos e, portanto, atribuir um nível de risco mais baixo.

Além disso, é importante ter em mente que as análises de teste t de Student e teste U de Mann-Whitney foram conduzidas a partir de um mínimo de 10 lotes analisados. Essa decisão foi tomada porque esses testes são utilizados para comparar médias ou distribuições entre grupos de dados. Quando o tamanho da amostra é muito pequeno, com menos de 10 pontos, os resultados desses testes podem ser menos confiáveis e sensíveis a variações aleatórias. Portanto, aumentar o tamanho da amostra para pelo menos 10 pontos foi uma medida para garantir conclusões estatísticas mais robustas e confiáveis em nosso estudo.

Por outro lado, quando há disponibilidade de 20 ou mais lotes analisados, torna-se possível realizar a análise do índice de capacidade de processo (CPK), uma medida crucial para avaliar a variação do processo de fabrico em relação às especificações de qualidade. A análise CPK é uma ferramenta poderosa que fornece insights essenciais para a gestão da qualidade e aprimoramento do processo. No entanto, para que essa análise seja significativa e confiável, é necessário um número substancial de pontos de dados, geralmente em torno de 20 ou mais.

Qualificação e Avaliação do Fornecedor

Auditorias

Uma fonte valiosa de informações é a documentação interna relacionada aos fornecedores e fabricantes. Esta documentação inclui o estudo de qualificação de fabricantes e fornecedores, que abrange auditorias realizadas ao longo do tempo. Durante essas auditorias, várias não conformidades podem ser identificadas, incluindo não conformidades menores, maiores e críticas. É importante destacar que essas classificações já são atribuídas previamente durante o processo de qualificação de fornecedores.

Para entender o risco associado, é necessário analisar o histórico de não conformidades. O número de não conformidades, especialmente as categorizadas como críticas, indica um nível significativo de risco. Se uma análise específica em uma matéria-prima for reduzida e essa matéria-prima for proveniente de um fornecedor ou fabricante com um histórico de não conformidades críticas, isso poderia resultar na não detecção de defeitos, afetando adversamente a qualidade do processo de fabrico do produto final.

Reclamações e Fornecimento de Documentação Técnica

Além das auditorias, é possível realizar uma análise empírica considerando os parâmetros de reclamações e fornecimento de documentação técnica. Esses parâmetros são frequentemente classificados como "satisfeito", "pouco satisfeito" ou "nada satisfeito". Essas classificações são baseadas na experiência prática com os fornecedores e fabricantes.

É importante ressaltar que essas classificações são uma parte integrante do processo de qualificação de fornecedores e representam o estado atual do grau de satisfação em relação a um determinado fornecedor. Se a classificação indicar que um fornecedor ou fabricante está classificado como "nada satisfeito", isso pode ser um sinal de alerta em relação ao risco associado à redução de ensaios analíticos em suas matérias-primas.

Para as matérias-primas ativas (API), a análise indicou que a avaliação do fornecedor deve ser composta por três componentes principais, com os seguintes pesos atribuídos a cada um:

Auditorias (80%): A realização de auditorias rigorosas em fornecedores de API é uma peça fundamental para avaliar sua conformidade com os padrões de qualidade e segurança. Esta abordagem, composta por 80% da avaliação, assegura uma visão completa e detalhada das práticas e condições de fabrico.

Reclamações (10%): As reclamações recebidas relacionadas a API devem ser consideradas como um indicador importante. Com um peso de 10% na avaliação, isso reflete a necessidade de avaliar como os problemas anteriores foram tratados e se houve recorrência de problemas semelhantes.

Fornecimento de documentação técnica (10%): A disponibilidade e qualidade da documentação técnica fornecida pelos fornecedores também desempenham um papel crucial na avaliação. Essa parcela de 10% na avaliação reconhece a importância de informações precisas e atualizadas sobre as matérias-primas.

Como as APIs são a parte ativa dos medicamentos, qualquer falha na sua qualidade ou conformidade pode ter consequências diretas na eficácia e segurança dos produtos farmacêuticos. Portanto, a avaliação de fornecedores para APIs prioriza a identificação e mitigação de riscos que podem afetar adversamente o processo de fabrico e a qualidade do produto final.

Excipientes e conservantes, embora desempenhem papéis importantes na formulação de medicamentos, não são tão complexos em termos de fabrico quanto as APIs. As suas funções são

principalmente de suporte, como veículos para os ingredientes ativos ou preservação da estabilidade do produto. Portanto, a avaliação de fornecedores para esses componentes concentra-se mais nas reclamações de qualidade e na documentação técnica, que são mais relevantes para esses produtos. Assim ficou estabelecido que para as categorias conservantes e excipientes, seria dividido da seguinte forma:

Reclamações (50%): Para excipientes e conservantes, as reclamações têm um peso significativamente maior (50%) na avaliação.

Fornecimento de documentação técnica (50%): A outra metade (50%) da avaliação para excipientes e conservantes é atribuída ao fornecimento de documentação técnica. componentes.

A Figura 3.2, mostra então, através de um fluxograma, como proceder, para os diferentes tipos de MP.

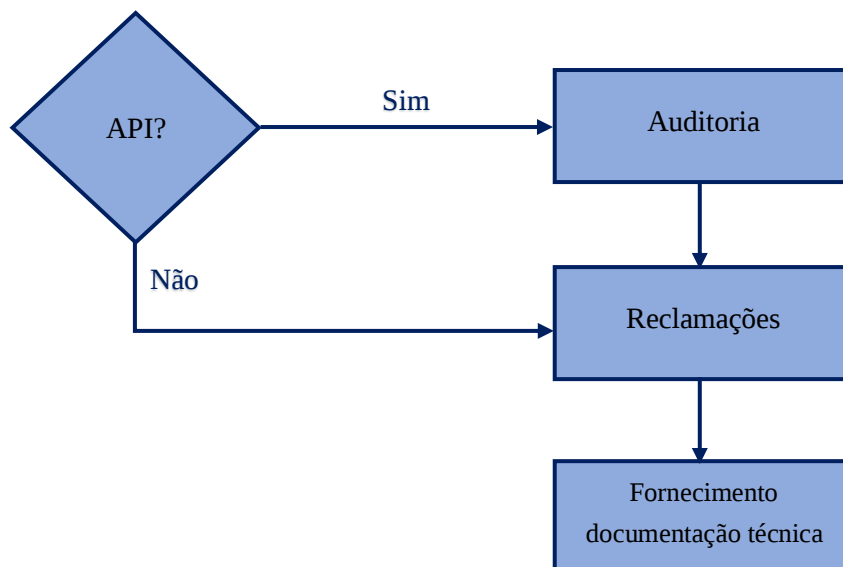


Figura 3.2 - Fluxograma de Como Avaliar a Qualificação e Avaliação do Fornecedor Para as Diferentes MP.

Auditorias

A Tabela 3.9 apresenta os critérios estabelecidos para as Auditorias.

Tabela 3.9 - Critérios Estabelecidos para as Auditorias.

Especificação	Classificação
Sem NC ou até 5 NC menores	1
A partir de 5 NC menores, até 10 NC menores, até 1 NC Maior	3
A partir de 10 NC menores, até 20 NC menores, até 3 NC maior	5
A partir de 20 NC menores, até 5 NC maiores	7
A partir de 20 NC menores, até 10 NC maiores	9
Pelo menos 10 NC maiores ou pelo menos 1 NC crítica	11

NC: Não Conformidade

Sem NC ou até 5 NC menores: Esta classificação é atribuída quando não há não conformidades (NC) ou há apenas até 5 NC menores nos fornecedores de API. A probabilidade de ocorrer o risco é baixa nesse caso, pois a falta de NC ou a presença de NC menores indica que a matéria-prima está em boas condições e os riscos são mínimos.

A partir de 5 NC menores, até 10 NC menores, até 1 NC Maior: Quando há de 5 a 10 NC menores ou até 1 NC maior nos fornecedores de API, a probabilidade de ocorrência do risco aumenta. NC menores podem indicar problemas que não afetam gravemente a qualidade, mas a presença de um NC maior aumenta a chance de um problema mais significativo ocorrer.

A partir de 10 NC menores, até 20 NC menores, até 3 NC maior: Com um número mais significativo de NC menores, entre 10 e 20, e até 3 NC maiores, a probabilidade de ocorrer o risco aumenta ainda mais. Isso sugere que a matéria-prima pode ter problemas que podem afetar a qualidade do processo de fabrico, mesmo que não seja garantido que isso aconteça.

A partir de 20 NC menores, até 5 NC maiores: Quando há mais de 20 NC menores e até 5 NC maiores, a probabilidade de ocorrência do risco é alta. Essa situação indica que a matéria-prima apresenta sérios problemas que podem impactar significativamente a qualidade do processo de fabrico.

A partir de 20 NC menores, até 10 NC maiores: Com um número ainda maior de NC menores, entre 20 e 10 NC maiores, a probabilidade de ocorrência do risco é muito alta. Isso indica uma situação crítica em que a qualidade do processo de fabrico está em sério risco.

Pelo menos 10 NC maiores ou pelo menos 1 NC crítica: Essa é a classificação de maior probabilidade, atribuída quando há pelo menos 10 NC maiores ou pelo menos 1 NC crítica nos fornecedores de API. Isso indica uma situação de alto risco em que a qualidade do processo de fabrico está em grande perigo de ser comprometida.

A justificação para essas classificações baseia-se na premissa de que quanto maior o número e a gravidade das não conformidades nos fornecedores de API, maior será a probabilidade de que a supressão de uma análise específica possa levar a problemas na qualidade do produto final. As classificações refletem uma abordagem progressiva, onde os riscos aumentam à medida que as não conformidades se tornam mais numerosas e sérias. Isso permite uma avaliação mais precisa do risco associado à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em um laboratório farmacêutico.

Reclamações e Fornecimento de documentação Técnica

A Tabela 3.10 apresenta os critérios estabelecidos para as reclamações e fornecimento de documentação técnica.

Tabela 3.10 - Critérios Estabelecidos Para as Reclamações e Fornecimento de Documentação Técnica.

Especificação	Classificação
Satisfeito/muito satisfeito	1
Pouco satisfeito	7
Nada satisfeito	11

Os parâmetros "Reclamações e Fornecimento de Documentação Técnica" foram classificado com uma escala de 1 a 11, onde o valor 1 corresponde ao grau máximo de satisfação e 11 ao grau máximo de insatisfação.

No contexto de ensaios de testes analíticos em matérias-primas farmacêuticas, a qualidade da documentação técnica é de extrema importância para garantir a integridade e a segurança dos produtos finais. Portanto, uma baixa qualidade na documentação técnica ou no fornecimento de informações pode levar a reclamações por parte dos clientes e impactar negativamente a reputação da empresa.

Considerando essa realidade, a classificação de "Satisfeito/Muito Satisfeito" com valor 1 indica que a documentação técnica está completa, precisa e disponível, e que a empresa tem um bom histórico de fornecimento de informações aos clientes. Por outro lado, a classificação de

"Nada Satisfeito" com valor 11 indica que a documentação técnica está incompleta ou imprecisa, ou que há problemas no fornecimento de informações aos clientes, o que pode levar a reclamações e potencialmente causar prejuízos financeiros e de reputação do laboratório EDOL.

3.3.2.4 Estabilidade da Substância

Fichas de Informações de Segurança

As fichas de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ) são documentos que contêm informações importantes sobre as propriedades físicas, químicas e toxicológicas de uma substância. Elas são uma importante fonte de informação para a avaliação de propriedades como higroscopicidade, termolabilidade e oxidabilidade em matérias-primas farmacêuticas.

A higroscopicidade, termolabilidade e oxidabilidade são propriedades importantes que podem afetar a qualidade das matérias-primas farmacêuticas. Essas propriedades são geralmente avaliadas durante a fase de desenvolvimento do produto para garantir que a matéria-prima escolhida seja adequada para o processo de fabrico e para o uso final do medicamento.

As fichas de segurança de produtos químicos (FISPQ) constituem uma fonte valiosa de informações para avaliar as propriedades críticas das matérias-primas em um laboratório farmacêutico. Quando se trata de determinar se uma matéria-prima é higroscópica, termolábil ou oxidável, esses documentos oferecem dados essenciais.

No que diz respeito à higroscopicidade, a FISPQ pode conter informações precisas sobre a capacidade da substância em absorver umidade do ambiente. Isso inclui detalhes sobre a umidade relativa na qual a matéria-prima começa a absorver umidade. Esses dados são fundamentais para garantir o armazenamento e o manuseio adequados, reduzindo os riscos de degradação.

Quando se trata de termolabilidade, a FISPQ pode indicar a temperatura de decomposição da matéria-prima. Essa temperatura representa o ponto em que a substância começa a degradar ou decompor. Conhecendo essa informação, é possível estabelecer as temperaturas de armazenamento ideais para prevenir a degradação durante o armazenamento.

Em relação à oxidabilidade, a ficha de segurança pode revelar a sensibilidade da matéria-prima à oxidação. Isso pode incluir detalhes sobre a reatividade da substância com o oxigênio do ar e, possivelmente, produtos de degradação específicos que podem se formar devido à oxidação.

Higroscopicidade

A higroscopicidade de uma matéria-prima refere-se à capacidade dessa substância de absorver humidade do ambiente circundante. Em outras palavras, é a propensão do material em atrair e reter moléculas de água. A higroscopicidade pode ter implicações diretas na degradação da matéria-prima ao longo do tempo, uma vez que a humidade pode promover reações químicas indesejadas, resultando na formação de impurezas, mudanças na estrutura molecular e, numa última instância, na diminuição da eficácia do produto farmacêutico final. Portanto, compreender a higroscopicidade de uma matéria-prima é fundamental para garantir a qualidade e a consistência dos produtos farmacêuticos fabricados.

A Tabela 3.11 apresenta os critérios estabelecidos para a higroscopicidade.

Tabela 3.11 - Critérios Estabelecidos Para a Higroscopicidade.

Especificação	Classificação
Não higroscópico	1
Ligeiramente higroscópico	7
Higroscópico	9
Muito higroscópico / sem informação	11

Não higroscópico: Matérias-primas não higroscópicas têm uma baixa probabilidade de reagir com a humidade do ambiente. Portanto, o risco de degradação devido à humidade é mínimo. A análise específica pode ser suprimida com segurança sem causar impactos significativos no processo de fabrico.

Ligeiramente higroscópico: Matérias-primas ligeiramente higroscópicas têm uma probabilidade moderada de absorver humidade do ambiente, mas ainda são relativamente estáveis. A supressão da análise específica pode ser considerada com certo grau de confiança, mas deve ser monitorada de perto para detetar qualquer sinal de degradação.

Higroscópico: Matérias-primas higroscópicas têm uma probabilidade significativa de absorver umidade, o que pode levar à sua degradação. A supressão da análise específica representa um risco considerável, pois a falta de detecção de problemas de umidade pode afetar adversamente a qualidade do processo de fabricação.

Muito higroscópico / sem informação: Quando as matérias-primas são muito higroscópicas ou não há informações suficientes sobre sua higroscopicidade, o risco de suprimir uma análise específica é elevado. A falta de dados confiáveis sobre a umidade e a degradação potencial torna a supressão da análise altamente arriscada.

A justificativa para essas classificações baseia-se na compreensão da relação entre a higroscopicidade das matérias-primas e o potencial impacto na qualidade do processo de fabricação. Matérias-primas mais suscetíveis à absorção de umidade têm maior probabilidade de degradação, o que torna a supressão de análises mais arriscada.

Termolabilidade

A termolabilidade de uma matéria-prima farmacêutica refere-se à sensibilidade às variações de temperatura. Em outras palavras, é a capacidade de uma substância ou componente utilizado na produção de medicamentos em manter as suas propriedades químicas e físicas intactas quando submetido a diferentes temperaturas. Assim, a termolabilidade de uma matéria-prima é importante porque, em muitos casos, a exposição a temperaturas inadequadas pode levar à degradação da substância, resultando na perda da sua eficácia terapêutica, bem como na formação de impurezas indesejadas, o que pode afetar adversamente a qualidade do produto final fabricado com essa matéria-prima.

A Tabela 3.12 apresenta os critérios estabelecidos para a termolabilidade.

Tabela 3.12 - Critérios Estabelecidos Para a Termolabilidade.

Especificação	Classificação
Não termolável	1
Ligeiramente termolável	7
Termolável	9
Muito termolável / sem informação	11

De forma análoga a classificação atribuída a este parâmetro aumenta à medida que a suscetibilidade da substância à temperatura aumenta, já que as substâncias termolábeis são mais propensas à degradação quando expostas a maiores temperaturas.

Oxidabilidade

A oxidabilidade de uma matéria-prima, em um contexto farmacêutico, refere-se à capacidade dessa substância de reagir com o oxigênio do ar ou qualquer outro elemento com propriedades oxidante, resultando em processos de oxidação que podem alterar suas propriedades químicas e físicas. A oxidabilidade é uma característica crítica a ser considerada na análise de risco em um laboratório farmacêutico, uma vez que a degradação de matérias-primas pode afetar adversamente a qualidade do processo de fabrico de um produto final. Quando uma matéria-prima é oxidável e não é adequadamente monitorada através de ensaios analíticos, há o risco de não detectar possíveis degradações que podem ocorrer ao longo do tempo. Isso pode resultar na utilização de matérias-primas deterioradas na produção de medicamentos, comprometendo a qualidade e a eficácia do produto final.

A Tabela 3.13 apresenta os critérios estabelecidos para a oxidabilidade.

Tabela 3.13 - Critérios Estabelecidos Para a Oxidabilidade.

Especificação	Classificação
Não oxidável	1
Ligeiramente oxidável	7
Oxidável	9
Muito oxidável / sem informação	11

A classificação atribuída ao parâmetro "oxidabilidade" aumenta à medida que a suscetibilidade da substância à oxidação aumenta, pois, substâncias oxidáveis são mais propensas a sofrerem reações químicas que podem levar à formação de produtos de degradação.

Não oxidável: Esta classificação atribui um baixo nível de probabilidade à ocorrência do risco. Ela é aplicada a matérias-primas que são conhecidas por não serem propensas à oxidação. Portanto, a probabilidade de que a supressão de uma análise específica resulte na não detecção de defeitos é considerada muito baixa.

Ligeiramente oxidável: Matérias-primas que são ligeiramente oxidáveis têm uma probabilidade moderada de sofrer oxidação. Isso significa que existe uma possibilidade razoável de que a supressão de uma análise específica possa resultar na não detecção de defeitos.

Oxidável: Matérias-primas que são consideradas oxidáveis têm uma probabilidade mais alta de sofrer oxidação. Portanto, a supressão de uma análise específica tem uma probabilidade significativa de resultar na não detecção de defeitos, o que pode afetar adversamente a qualidade do processo de fabricação do produto final.

Muito oxidável / sem informação: Quando uma matéria-prima é categorizada como muito oxidável ou se não há informações claras sobre sua oxidabilidade, a probabilidade de ocorrência de risco é considerada muito alta. A supressão de uma análise específica em matérias-primas com essas características representa um risco significativo para a não detecção de defeitos, o que pode ter um impacto sério na qualidade do processo de fabricação do produto final.

3.3.3 Severidade

A avaliação da severidade desempenha um papel crucial na análise de risco relacionada à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em laboratórios farmacêuticos. A severidade, neste contexto, refere-se à magnitude do impacto que a não detecção de defeitos numa matéria-prima pode ter sobre o processo de fabricação de um produto final. Em outras palavras, é a medida da gravidade das consequências que podem surgir quando uma análise específica é suprimida, resultando na possível utilização de uma matéria-prima degradada ou defeituosa.

Neste contexto, a severidade não se limita apenas ao impacto imediato sobre a estabilidade de um produto final, mas também considera como a qualidade do fabricação do produto pode ser afetada. Além disso, a avaliação da severidade é essencial para estabelecer uma base sólida para análises futuras em novos lotes de matérias-primas, uma vez que nos permite compreender o potencial risco que pode persistir ao longo do tempo.

3.3.3.1 Tipo de MP

Quando se trata de desenvolver um produto farmacêutico, é importante classificar as matérias-primas de acordo com sua função e impacto na formulação. Nesta análise podem ser classificadas em três categorias comuns, como API, Excipientes e Conservantes.

A Tabela 3.14 apresenta os critérios estabelecidos para o tipo de matéria prima.

Tabela 3.14 - Critérios Estabelecidos Para o Tipo de MP.

Especificação	Classificação
Excipiente	5
Conservante	7
API	11

A justificação para essas classificações leva em consideração a importância crítica das diferentes categorias de matérias-primas no processo de fabrico farmacêutico, bem como a sensibilidade desses materiais a degradações e variações de qualidade. A classificação reflete o potencial impacto adverso na qualidade do processo de fabrico de um produto final, de acordo com a categoria de matéria-prima em questão.

Os excipientes são substâncias utilizadas na formulação de medicamentos para conferir as características físicas e químicas desejadas ao produto final. Embora a falta de detecção de defeitos em um excipiente possa afetar a qualidade do produto, a probabilidade de ocorrência desse risco é considerada relativamente baixa, uma vez que os excipientes geralmente passam por menos análises comparativamente às substâncias ativas (APIs) e conservantes. Além disso, muitos excipientes têm características mais estáveis e menos sujeitas a degradação.

Os conservantes são importantes para a preservação da estabilidade do medicamento final, evitando a contaminação microbiológica e a degradação do produto. Suprimir uma análise específica em um conservante pode aumentar o risco de não detetar problemas que podem afetar a qualidade do medicamento, especialmente se houver variações na qualidade dos conservantes. A probabilidade é classificada como moderada, pois a falta de detecção de problemas nos conservantes pode impactar a qualidade do produto final de forma significativa.

Os APIs são os ingredientes ativos dos medicamentos e têm um papel crítico na eficácia do produto. Qualquer falha na detecção de defeitos em uma API pode resultar em sérios problemas de qualidade e eficácia do medicamento. Além disso, os APIs podem ser mais suscetíveis a degradação e variações de qualidade, tornando o risco de suprimir uma análise específica muito mais elevado. Portanto, a probabilidade de ocorrência deste risco é considerada alta.

3.3.3.2 Classificação do Produto Final

Para realizar a classificação do Produto Final, primeiramente, iniciamos nossa investigação identificando quais produtos finais utilizavam a mesma matéria-prima na sua composição. Isso

era essencial para compreendermos a influência direta da matéria-prima na formulação de diferentes produtos.

Em seguida, recorremos às bulas dos produtos finais. Essas informações foram obtidas tanto internamente, através dos registros da empresa, quanto externamente, por meio do site oficial da mesma. A análise dessas bulas proporcionou conclusões cruciais, permitindo-nos distinguir entre produtos medicamentosos e não medicamentosos. Essa diferenciação desempenhou um papel crítico na determinação das categorias atribuídas a cada produto final.

O processo de classificação levou em consideração a possibilidade de uma única matéria-prima ser usada na composição de diversos produtos finais. Para abordar essa complexidade, adotamos uma avaliação "worst case". Isso significava que considerávamos o cenário mais desfavorável, atribuindo a categoria mais restritiva à matéria-prima em questão, de acordo com as informações das bulas e as regulamentações farmacêuticas aplicáveis.

Como resultado desse processo abrangente, conseguimos categorizar os produtos finais em diversas classes, como mostra a Tabela 3.15:

Tabela 3.15 - Critérios Estabelecidos Para a Classificação do Produto Final.

Especificação	Classificação
Cosméticos /outros dispositivos médicos	1
Antialérgico /anti-inflamatório	3
Antibiótico/antifúngico	5
Corticoide	7
Anestésico/cirurgia	9
Glaucoma	11

A classificação, foi estabelecida com base em uma análise cuidadosa dos produtos finais e em como eles seriam utilizados. Assim, esta foi definida com base na gravidade da doença ou intervenção em que o produto final seria aplicado, bem como se este seria um produto medicamentoso ou não medicamentoso. Por exemplo, para cosméticos e outros produtos de saúde, a classificação atribuída é a mais baixa, de 1. Por outro lado, para produtos que visam tratar condições graves, como glaucoma, foi atribuída a classificação mais alta, de 9. Para anestésicos e medicamentos para cirurgias, a classificação máxima de 11 foi estabelecida, devido à alta gravidade e risco associados a esses produtos.

3.3.3.3 Toxicidade

A toxicidade desempenha um papel fundamental na indústria farmacêutica, especialmente quando se trata de avaliar os riscos associados à redução de ensaios analíticos em matérias-primas (MPs) utilizadas na produção de medicamentos. Dois conceitos-chave frequentemente empregados na análise de riscos e na garantia da qualidade são o NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) e o PDE (Permitted Daily Exposure).

O NOAEL representa o nível mais alto de exposição a uma substância que, em estudos pré-clínicos ou clínicos, não demonstrou causar efeitos adversos observáveis em indivíduos ou animais de teste. Este valor é essencial para estabelecer limites seguros de exposição a substâncias potencialmente tóxicas, contribuindo para a proteção da saúde pública. Na indústria farmacêutica, o NOAEL desempenha um papel crítico na determinação de limites de impurezas e resíduos em MPs, garantindo que os produtos finais sejam seguros para consumo humano.

Por outro lado, o PDE é uma ferramenta que quantifica o nível de exposição diária permitido a resíduos de substâncias indesejáveis em produtos farmacêuticos. Ele é calculado com base em dados toxicológicos, levando em consideração fatores como a frequência de uso e a dose de exposição. O PDE é um parâmetro fundamental na avaliação da segurança de produtos farmacêuticos e é utilizado para estabelecer limites aceitáveis de impurezas nas MPs e nos produtos finais.

No âmbito da análise de toxicidade, a metodologia adotada para a obtenção das várias classificações foi crucial para a pesquisa. Iniciou-se essa investigação com a identificação de quais produtos finais utilizavam a mesma matéria-prima na sua composição. Essa abordagem foi fundamental para compreendermos a influência direta da matéria-prima na formulação de diferentes produtos farmacêuticos.

Entretanto, ao considerar o NOAEL (Nível Sem Efeito Adverso Observado), tivemos de realizar uma pesquisa extensa na literatura científica. A obtenção desses valores para as diferentes matérias-primas envolveu a análise de estudos toxicológicos específicos relacionados a cada uma delas. Esse processo foi necessário para garantir uma avaliação precisa dos riscos associados ao uso de cada matéria-prima.

No que diz respeito ao PDE (Limite de Exposição Diária Permitida), já tínhamos à nossa disposição um estudo detalhado que fornecia informações sobre os diferentes PDE para os

diferentes Ingredientes Farmacêuticos Ativos (APIs) permitindo assim estabelecer as classificações de segurança com base em sólidas evidências científicas.

NOAEL

Uma vez que se torna imprescindível assegurar a uniformidade entre as espécies, de forma a obter resultados congruentes, e considerando que a maioria dos produtos Edol tem como público-alvo os seres humanos, emergiu a exigência de unificar os diversos índices de NOAEL que estavam previamente ligados a distintas categorias de espécies, passando a todos referir-se à mesma tipologia de espécie. Para efetivar esse procedimento, tornou-se necessário adotar o acompanhamento estrito da mencionada Tabela 3.16.

Tabela 3.16 – Tabela de conversão de dose animal em dose humana

Espécies	Peso corporal de referência (kg)	Faixa de peso de trabalho (kg)	Área de superfície corporal (m ²)	Para converter a dose em mg/kg em dose em mg/m ² , multiplicar por Km	Para converter a dose animal em mg/kg em HED em mg/kg,	
					Divida a dose animal por	Multiplique a dose animal por
Humano	60	---	1,62	37	---	---
Rato	0,02	0,011 - 0,034	0,007	3	12,3	0,081
Hamster	0,08	0,047 - 0,157	0,016	5	7,4	0,135
Ratazana	0,15	0,08 - 0,27	0,025	6	6,2	0,162
Furão	0,3	0,16 - 0,54	0,043	7	5,3	0,189
Porco da Índia	0,4	0,21 - 0,77	0,05	8	4,6	0,216
Coelho	1,8	0,90 - 3,0	0,15	12	3,1	0,324
Cão	10	5,0 - 17,0	0,5	20	6,2	0,541
Macaco	3	1,4 - 4,9	0,25	12	5,3	0,324
Sagüi	0,35	0,14 - 0,72	0,06	6	6,2	0,162
Macaco-Esquilo	0,6	0,29 - 0,97	0,09	7	5,3	0,189
Babuíno	12	7,0 - 23,0	0,06	20	1,8	0,541
Micro Porco	20	10,0 - 33,0	0,74	27	1,4	0,73
Mini Porco	40	25,0 - 64,0	1,14	35	1,1	0,946

O método da dose por fator utiliza um expoente para a área de superfície corporal (0,67), o qual leva em consideração as discrepâncias nas taxas metabólicas, a fim de converter doses entre animais e seres humanos. Desta forma, o cálculo da dose equivalente em humanos é estabelecido através da seguinte equação:

$$HED = NOAEL_{Animal} \times \left(\frac{Peso_{Animal}}{Peso_{Humano}} \right)^{(1-0,63)}$$

HED, (mg/kg);

Peso Animal, (mg/kg);

Peso Humano, (kg).

Onde,

HED é a dose que induziria a mesma magnitude de efeitos tóxicos em humanos que a dose em espécies animais experimentais, se as respostas tóxicas dos tecidos-alvo forem semelhantes nas duas espécies [61].

A Tabela 3.17 apresenta os critérios estabelecidos para o NOAEL.

Tabela 3.17 - Critérios Estabelecidos Para o NOAEL

Especificação (mg/kg/día)	Classificação
$600 \geq \text{NOAEL}$	1
$400 \leq \text{NOAEL} < 600$	3
$100 \leq \text{NOAEL} < 400$	5
$15 \leq \text{NOAEL} < 100$	7
$1 \leq \text{NOAEL} < 15$	9
$\text{NOAEL} < 1$	11

A seleção das classificações atribuídas à toxicidade NOAEL, conforme apresentado na tabela, foi uma parte essencial do processo de avaliação de risco associado à redução de ensaios analíticos em matérias-primas. Essas classificações foram definidas com o objetivo de estruturar o entendimento sobre a relação entre a toxicidade das matérias-primas e o risco potencial de não ser detectado defeitos que poderiam afetar adversamente a qualidade do processo de fabricação de um produto final.

A razão para escolher essas faixas de classificação baseou-se em considerações práticas e científicas. Em primeiro lugar, as categorias foram definidas para refletir uma progressão lógica de riscos, com valores menores de NOAEL correspondendo a uma maior toxicidade potencial. Isso permitiu uma abordagem gradual para a análise de risco, onde categorias mais baixas indicam uma maior preocupação quanto à qualidade da matéria-prima.

Além disso, a relação entre a toxicidade e o risco identificado associado à redução analítica não se limita apenas à detecção de defeitos nas matérias-primas. Como mencionado anteriormente, a degradação das matérias-primas ao longo do tempo é uma preocupação relevante. Suprimir determinada análise pode resultar na não identificação de problemas de degradação, o que poderia afetar negativamente análises futuras em novos lotes da matéria-prima.

PDE

A Tabela 3.18 apresenta os critérios estabelecidos para o PDE.

Tabela 3.18 - Critérios Estabelecidos Para o PDE

Especificação (mg/kg/dia)	Classificação
$600 \geq \text{PDE}$	1
$400 \leq \text{PDE} < 600$	3
$100 \leq \text{PDE} < 400$	5
$15 \leq \text{PDE} < 100$	7
$1 \leq \text{PDE} < 15$	9
$\text{PDE} < 1$	11

Para categorizar o risco, foi desenvolvida uma escala de classificação baseada em valores de PDE. Esta abordagem permite uma avaliação sistemática do risco associado a cada matéria-prima, considerando a sua toxicidade. Os valores atribuídos a cada faixa de PDE foram definidos de acordo com critérios específicos para refletir a gravidade potencial do risco. Dessa forma, garantimos que as matérias-primas mais tóxicas recebam uma classificação mais elevada, indicando um maior risco associado à sua utilização no processo de fabrico.

A relação entre a toxicidade (expressa como PDE) e o risco identificado associado à redução analítica é, portanto, evidente. As classificações atribuídas refletem a importância de considerar a toxicidade como um fator chave na avaliação de risco. Esta abordagem permite ao laboratório farmacêutico priorizar a análise de matérias-primas com base em critérios objetivos, minimizando o risco de impactos negativos no processo de fabrico e, em última instância, na qualidade do produto final.

3.3.3.4 Quantidade Relativa em Produto

Na análise da Quantidade Relativa em Produto, seguimos uma metodologia rigorosa para alcançar diferentes classificações. Inicialmente, identificamos os produtos finais que incorporam

a mesma matéria-prima em sua composição. Essa etapa foi fundamental para compreendermos como a matéria-prima impacta diretamente na formulação de diversos produtos.

É relevante destacar que, para este estudo, essa análise foi realizada especificamente para os conservantes e os excipientes. Após determinarmos quais produtos finais incluem essas matérias-primas, examinamos os protocolos de estabilidade disponibilizados internamente pelo laboratório EDOL. Esses protocolos forneceram informações detalhadas sobre a composição de todas as substâncias presentes nos produtos finais em questão.

Com base nessas informações, conseguimos calcular a quantidade relativa da matéria-prima presente em cada produto, considerando cada estudo individualmente. No entanto, vale ressaltar que abordamos a complexidade de situações em que uma única matéria-prima é utilizada na composição de diversos produtos finais.

Para lidar com essa diversidade, optamos por adotar uma abordagem "worst case" ou "pior cenário". Isso significa que atribuímos à matéria-prima em questão a categoria mais restritiva. Essa abordagem garantiu que os resultados refletissem uma avaliação conservadora e abrangente da quantidade relativa da matéria-prima em cada produto final, considerando a influência potencial em diferentes cenários.

A Tabela 3.19 apresenta os critérios estabelecidos para a quantidade relativa em produto final.

Tabela 3.19 - Critérios Estabelecidos Para a Quantidade Relativa em Produto Final

Especificação	Classificação
0 a 20%	3
21% a 40%	5
41% a 60%	7
61% a 80%	9
81% a 100%	11

A escolha de categorizar a quantidade relativa de matéria-prima (MP) em percentagens para atribuir valores ao risco está diretamente relacionada com a necessidade de avaliar o impacto da redução de ensaios analíticos em matérias-primas em um laboratório farmacêutico. Essa abordagem quantitativa permite uma avaliação mais precisa e sistemática do risco associado. A divisão em intervalos de percentagem facilita a classificação e a tomada de decisões com base em dados concretos.

A classificação atribuída a cada intervalo de percentagem representa a gravidade do risco associado a cada cenário. Valores mais altos foram atribuídos a intervalos de percentagem mais altos para indicar um risco crescente à medida que a quantidade de MP aumenta no produto final. Essa atribuição de valores ajuda a quantificar o impacto potencial da não detecção de defeitos em matérias-primas, considerando a relação direta entre a quantidade de MP e o risco para o processo de fabrico do produto final.

3.3.3.5 Duração Prevista de Tratamento

De forma semelhante ao parâmetro anterior, através do software Navision podemos saber em que produtos finais está a MP em análise inserida. Seguidamente é possível avaliar a bula do mesmo, disponibilizadas tanto internamente, como no próprio site da empresa. Assim conseguimos ter uma noção da duração prevista do tratamento a que esses produtos estão sujeitos.

A Tabela 3.20 apresenta os critérios estabelecidos para a duração prevista de tratamento do produto final.

Tabela 3.20 - Critérios Estabelecidos Para a Duração Prevista de Tratamento do Produto Final

Especificação	Classificação
Uso pontual	5
Médio prazo (até 15 dias)	9
Longo prazo (>15 dias)	11

Uso Pontual: Este é o nível de menor duração prevista de tratamento. Atribuímos essa classificação a situações em que a matéria-prima é usada em produtos farmacêuticos destinados a aplicações de curta duração ou uso único. Nestes casos, o potencial impacto da não detecção de defeitos na MP pode ser relativamente baixo, uma vez que a exposição do paciente à matéria-prima é limitada no tempo.

Médio Prazo: Este nível de classificação é aplicado a situações em que a matéria-prima é usada em produtos com uma duração de tratamento moderada, geralmente até 15 dias. O aumento do tempo de exposição do paciente à matéria-prima, implicando um risco maior de impacto. Portanto, classificamos essa situação com um nível de risco mais elevado.

Longo Prazo: Esta é a classificação de maior gravidade e é reservada para matérias-primas usadas em produtos farmacêuticos com uma duração de tratamento prolongada, superior a 15 dias. Nestes casos, o risco de não detecção de defeitos na MP pode ter um impacto significativo na

qualidade do produto final, uma vez que o paciente estará em contacto com o produto por um período mais longo, aumentando assim a severidade das consequências.

Em resumo, as classificações refletem o princípio de que quanto maior a duração prevista de tratamento de uma matéria-prima, maior é o risco associado à sua não deteção de defeitos devido à supressão de uma análise específica. Isso está alinhado com a consideração de que o potencial impacto adverso na qualidade do processo de fabrico e, por conseguinte, na segurança do produto final, aumenta à medida que o tempo de exposição do paciente à matéria-prima se prolonga.

3.3.4 Detetabilidade

A detetabilidade desempenha um papel crucial na análise de risco associada à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em um laboratório farmacêutico. Este conceito refere-se à capacidade de identificar de forma confiável e precoce eventuais defeitos ou problemas que possam afetar a qualidade do processo de fabrico de um produto final. No contexto desta pesquisa, a detetabilidade é essencial porque está diretamente ligada à capacidade de prevenir falhas no processo de produção e, consequentemente, garantir a integridade e a segurança dos produtos farmacêuticos.

Quando suprimimos análises específicas em matérias-primas, como parte de um processo de otimização, estamos potencialmente a comprometer a nossa capacidade de detetar problemas. Este é um risco significativo, pois, como mencionado, pode resultar na não deteção de defeitos, como a degradação de uma matéria-prima ao longo do tempo. Essa falta de detetabilidade pode passar despercebida durante a produção inicial, mas as suas consequências podem ser profundas e afetar a qualidade do produto final. Isso não apenas coloca em risco a saúde dos pacientes que dependem desses medicamentos, mas também pode ter sérias implicações regulatórias e financeiras para a indústria farmacêutica.

Portanto, avaliar a detetabilidade é fundamental para mitigar o risco identificado nesta pesquisa.

Periodicidade da Análise

A Tabela 3.21 apresenta os critérios estabelecidos para a periodicidade da análise.

Tabela 3.21 - Critérios Estabelecidos Para a Periodicidade da Análise

Especificação	Classificação
Sem Redução Analítica	1
1 a cada 3 lotes	3
1 a cada 5 lotes	5
1 a cada 7 lotes	7
1 a cada 10 lotes	9
Redução Analítica Total	11

A classificação "Sem Redução Analítica" (valor 1) representa a situação em que todas as análises são realizadas regularmente em todas as MPs. Essa abordagem é a mais conservadora, garantindo um nível máximo de detecção de defeitos, porém, pode ser dispendiosa em termos de tempo e recursos.

À medida que a periodicidade das análises é reduzida, passando para "1 a cada 3 lotes", "1 a cada 5 lotes", "1 a cada 7 lotes" e "1 a cada 10 lotes", estamos gradualmente a diminuir a frequência das análises. Essa redução é baseada na avaliação de risco, onde consideramos que, com a redução da periodicidade, ainda é possível manter um nível aceitável de detecção de defeitos, reduzindo o esforço analítico.

Finalmente, a classificação "Redução Analítica Total" representa a situação mais extrema em que todas as análises são eliminadas. Essa classificação é aplicada com cautela e apenas quando existe uma confiança muito alta na estabilidade e qualidade das MPs, bem como em mecanismos alternativos de controle de qualidade.

Em resumo, a escolha das classificações para a periodicidade das análises baseia-se na avaliação do risco de forma apropriada, tendo em mente a importância de manter a qualidade dos produtos farmacêuticos enquanto otimiza-se o uso de recursos laboratoriais.

Detetabilidade durante o fabrico

Para este parâmetro é necessário olhar com sentido critico através da pergunta:

"Em que estágio do processo de análise de matérias-primas (MP) é possível a identificação de uma potencial ameaça à integridade da MP, no caso da exclusão deste ensaio analítico específico das análises conduzidas?"

A Tabela 3.22 apresenta os critérios estabelecidos para a detetabilidade durante o fabrico.

Tabela 3.22 - Critérios Estabelecidos Para a Detetabilidade Durante o Fabrico

Especificação	Classificação
Em bulk/ fase anterior	5
Em produto acabado	9
Não detetável	11

As classificações atribuídas para a detetabilidade durante o processo de fabrico das matérias-primas (MPs) em estudo refletem uma abordagem prática e equilibrada, considerando o risco de suprimir análises específicas. Essas classificações foram definidas com base em critérios que levam em conta a capacidade de detetar defeitos em diferentes estágios do processo de fabrico, bem como os impactos associados ao tempo e aos custos envolvidos.

A atribuição de um valor de 5 para a detetabilidade em bulk ou na fase anterior do processo reconhece que, nesses estágios, é possível identificar problemas nas MPs com um grau razoável de confiabilidade. Isso se deve à disponibilidade de instrumentação e métodos analíticos adequados nesses pontos, o que permite a deteção precoce de problemas potenciais.

Por outro lado, o valor mais alto de 9 atribuído à detetabilidade em produto acabado indica que este estágio oferece uma excelente oportunidade para identificar defeitos nas MPs. Isso se deve ao fato de que, nesse ponto, a MP já foi processada e incorporada ao produto final, tornando qualquer problema mais visível e passível de ser identificado através de análises do produto acabado.

A categoria "Não detetável" recebeu o valor mais alto de 11, pois reflete a situação mais crítica. Quando uma MP não pode ser detetada como defeituosa em nenhum ponto do processo, o risco de impactos adversos na qualidade do produto final é significativamente maior. Isso pode

resultar em produtos fora das especificações, retrabalho, desperdício de recursos e até mesmo problemas de segurança do paciente.

3.3.5 Nível do Risco

A matriz para o cálculo do risco na análise às condições de redução de testes analíticos das matérias primas, possui a seguinte estrutura:

Dados: A identificação da matéria-prima é estabelecida através da utilização de um número específico. São também fornecidas informações sobre fornecedor, teste, tipos de teste, tipos de dado.

Análise do Risco: A avaliação do risco é realizada através da classificação dos níveis de Ocorrência, Severidade e Detetabilidade, baseada em critérios predefinidos específicos para cada um destes aspetos.

Avaliação do Risco: O nível de risco é determinado pelo cálculo resultante da multiplicação da Ocorrência, Severidade e Detetabilidade associada.

Controlo do Risco: A significância do risco é estabelecida com base num critério que classifica o risco em três categorias: Carece de decisão, risco aceitável e risco não aceitável.

Para chegarmos a esse critério de classificação, é necessária a comparação do valor calculado na avaliação de risco e compará-lo com a tabela abaixo apresentada.

A Tabela 3.23 apresenta a estrutura da matriz para o cálculo do risco associado à redução de ensaios analíticos em matérias primas, onde o valor de NPR, para conclusão de risco aceitável ou não, era comparado com a matriz da Tabela 3.24.

Tabela 3.24 - Matriz de Nível de Risco (parte 1/3)

Severidade		Probabilidade								Detetabilidade		
		Remota	Muito Baixa	Baixa	Abaixo da Média	Média	Acima da Média	Alta	Muito Alta			Quase Certa
		1	2	3	4	5	6	7	9			11
Muito Alta	11	121	242	363	484	605	726	847	1089	1331	11	Remota
		99	198	297	396	495	594	693	891	1089	9	Baixa
		77	154	231	308	385	462	539	693	847	7	Média
		55	110	165	220	275	330	385	495	605	5	Alta
		33	66	99	132	165	198	231	297	363	3	Muito Alta
		11	22	33	44	55	66	77	99	121	1	Certa
Consideravelmente Alta	10	110	220	330	440	550	660	770	990	1210	11	Remota
		90	180	270	360	450	540	630	810	990	9	Baixa
		70	140	210	280	350	420	490	630	770	7	Média
		50	100	150	200	250	300	350	450	550	5	Alta
		30	60	90	120	150	180	210	270	330	3	Muito Alta
		10	20	30	40	50	60	70	90	110	1	Certa
Alta	9	99	198	297	396	495	594	693	891	1089	11	Remota
		81	162	243	324	405	486	567	729	891	9	Baixa
		63	126	189	252	315	378	441	567	693	7	Média
		45	90	135	180	225	270	315	405	495	5	Alta
		27	54	81	108	135	162	189	243	297	3	Muito Alta
		9	18	27	36	45	54	63	81	99	1	Certa
Acima da Média	8	88	176	264	352	440	528	616	792	968	11	Remota
		72	144	216	288	360	432	504	648	792	9	Baixa
		56	112	168	224	280	336	392	504	616	7	Média
		40	80	120	160	200	240	280	360	440	5	Alta
		24	48	72	96	120	144	168	216	264	3	Muito Alta
		8	16	24	32	40	48	56	72	88	1	Certa
Média	7	77	154	231	308	385	462	539	693	847	11	Remota
		63	126	189	252	315	378	441	567	693	9	Baixa
		49	98	147	196	245	294	343	441	539	7	Média
		35	70	105	140	175	210	245	315	385	5	Alta
		21	42	63	84	105	126	147	189	231	3	Muito Alta

Tabela 3.24 - Matriz de Nível de Risco (parte 2/3)

Severidade		Probabilidade								Detetabilidade		
		Remota	Muito Baixa	Baixa	Abaixo da Média	Média	Acima da Média	Alta	Muito Alta			Quase Certa
		1	2	3	4	5	6	7	9			11
		7	14	21	28	35	42	49	63	77	1	Certa
Abaixo da Média	6	66	132	198	264	330	396	462	594	726	11	Remota
		54	108	162	216	270	324	378	486	594	9	Baixa
		42	84	126	168	210	252	294	378	462	7	Média
		30	60	90	120	150	180	210	270	330	5	Alta
		18	36	54	72	90	108	126	162	198	3	Muito Alta
		6	12	18	24	30	36	42	54	66	1	Certa
Baixa	5	55	110	165	220	275	330	385	495	605	11	Remota
		45	90	135	180	225	270	315	405	495	9	Baixa
		35	70	105	140	175	210	245	315	385	7	Média
		25	50	75	100	125	150	175	225	275	5	Alta
		15	30	45	60	75	90	105	135	165	3	Muito Alta
		5	10	15	20	25	30	35	45	55	1	Certa
Muito Baixa	4	44	88	132	176	220	264	308	396	484	11	Remota
		36	72	108	144	180	216	252	324	396	9	Baixa
		28	56	84	112	140	168	196	252	308	7	Média
		20	40	60	80	100	120	140	180	220	5	Alta
		12	24	36	48	60	72	84	108	132	3	Muito Alta
		4	8	12	16	20	24	28	36	44	1	Certa
Quase insignificante	3	33	66	99	132	165	198	231	297	363	11	Remota
		27	54	81	108	135	162	189	243	297	9	Baixa
		21	42	63	84	105	126	147	189	231	7	Média
		15	30	45	60	75	90	105	135	165	5	Alta
		9	18	27	36	45	54	63	81	99	3	Muito Alta
		3	6	9	12	15	18	21	27	33	1	Certa
Insignificante	1	11	22	33	44	55	66	77	99	121	11	Remota
		9	18	27	36	45	54	63	81	99	9	Baixa
		7	14	21	28	35	42	49	63	77	7	Média
		5	10	15	20	25	30	35	45	55	5	Alta
		3	6	9	12	15	18	21	27	33	3	Muito Alta

Tabela 3.24 - Matriz de Nível de Risco (parte 3/3)

Severidade	Probabilidade									Detetabilidade	
	Remota	Muito Baixa	Baixa	Abaixo da Média	Média	Acima da Média	Alta	Muito Alta	Quase Certa		
	1	2	3	4	5	6	7	9	11		
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	1	Certa

3.4 Análise de Risco - Estatística

As avaliações estatísticas desempenham um papel fundamental na análise de risco em uma ampla gama de contextos, assim foram efetuadas as seguintes avaliações tendo em consideração também as tabelas A.1, A.2 e A.3 apresentadas nos Anexos:

3.4.1 Shapiro-Wilk

Os valores no conjunto de dados foram ordenados inicialmente. Em seguida, o denominador da estatística W foi calculado da seguinte maneira:

$$\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \quad (3.1)$$

Os valores de a_i , que representam os coeficientes dos pesos do teste de Shapiro-Wilk, foram obtidos de acordo com as informações no anexo. Posteriormente, esses valores de a_i foram multiplicados pelos valores correspondentes no conjunto de dados para obter os valores de $a_i x_{(i)}$.

O numerador da estatística W foi então calculado da seguinte forma:

$$\sum_{i=1}^n (a_i x_{(i)}) \quad (3.2)$$

Após esses cálculos, o valor de W foi determinado usando a fórmula:

$$W = \frac{\sum_{i=1}^n (a_i x_{(i)})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (3.3)$$

A partir desses resultados, o valor p do teste foi obtido consultando a tabela de valores p do teste Shapiro-Wilk, levando em consideração o tamanho da amostra, conforme indicado no anexo.

Utilizando um nível de significância (alfa) de 0,05, verificou-se que, se o valor de W fosse maior do que o valor de $W_{0,05}$ da tabela, o valor de p correspondente seria maior que $\alpha=0,05$. Nesse cenário, foi possível assumir que os dados seguiam uma distribuição normal, uma vez que a hipótese nula havia sido rejeitada.

3.4.2 Outliers

Os outliers são observações ou medidas que são suspeitas porque são muito menores ou muito maiores do que a grande maioria das observações. Essas observações são problemáticas porque podem não ser causadas pelo processo mental em análise ou não refletir a habilidade em exame. O problema é que alguns outliers são às vezes suficientes para distorcer os resultados do grupo [62].

O procedimento é o seguinte:

Os dados foram organizados em ordem crescente.

Para encontrar o primeiro quartil, Q1, multiplicou-se 25/100 pelo número total de pontos de dados, representado por "n". Isso resultou em um valor de localizador, "L". Se L fosse um número inteiro, foi calculada a média entre o valor L-ésimo e o valor seguinte no conjunto de dados, e essa média foi considerada o primeiro quartil, Q1. Se L não fosse um número inteiro, arredondou-se L para cima para o número inteiro mais próximo e encontrou-se o valor correspondente no conjunto de dados, que foi então definido como o primeiro quartil, Q1.

Para encontrar o terceiro quartil, Q3, utilizou-se o mesmo método usado para encontrar Q1, exceto que desta vez multiplicou-se 75/100 por "n" para obter o valor do localizador, "L".

$$L = \left(\frac{75}{100}\right) \times (n) \quad (3.4)$$

Calculou-se o intervalo interquartil, IQR, da seguinte forma:

$$IQR = Q3 - Q1 \quad (3.5)$$

Determinou-se o limite superior da seguinte forma:

$$\text{Limite superior} = Q3 + 1,5 IQR \quad (3.6)$$

Encontrou-se o limite inferior da seguinte forma:

$$\text{Limite inferior} = Q1 - 1,5 \text{ IQR} \quad (3.7)$$

Identificou-se os valores aberrantes como quaisquer pontos de dados que estivessem acima do limite superior ou abaixo do limite inferior.

3.4.3 Cartas de Controlo

A carta de controlo I-MR é frequentemente usada para análise de testes analíticos de matérias-primas, especialmente em processos que envolvem medições individuais. Essa carta é particularmente útil quando o processo é relativamente estável, ou seja, a variabilidade é consistente ao longo do tempo.

O emprego desta carta de controlo é útil quando não houver possibilidade de realizar replicas nos subgrupos. Neste caso, o tamanho do subgrupo para monitorização do processo $n=1$

Alguns exemplos dessa situação são:

- A realização da análise é muito demorada;
- É economicamente inviável (tempo e custo elevado);
- Apenas uma amostra por lote está disponível (por exemplo, em testes destrutivos de alta complexidade).

Como não há replicações, não é possível estimar a variabilidade através da amplitude ou do desvio padrão de cada medição [63].

Primeiro, consideramos $X_1, X_2, \dots, X_m$ como as observações individuais de cada subgrupo. O melhor estimador para os valores individuais é a média desses valores, que é representada pela equação:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_m}{m} \quad (3.8)$$

onde $\bar{X}$ representa o limite de controlo LC do gráfico I.

A amplitude móvel (MR) é definida como a diferença entre dois resultados sucessivos, assim:

$$MR_i = |X_1 - X_{i-1}|, \text{ para } i = 2, 3, \dots, m.$$

A amplitude móvel média é dada pela equação:

$$\overline{MR} = \frac{MR_1 + MR_2 + \dots + MR_m}{m - 1} \quad (3.9)$$

onde $\overline{MR}$ é o LC do gráfico MR.

Usando $\bar{X}$ como estimador de μ e $\frac{\overline{MR}}{d_2}$ como estimador não-visado de σ , os limites de controlo para o gráfico I são dados por meio da Equação:

$$LSC = \mu + 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \bar{X} + 3 \frac{\overline{MR}}{d_2} \quad (3.10)$$

$$LC = \bar{X} \quad (3.11)$$

$$LIC = \mu - 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \bar{X} - 3 \frac{\overline{MR}}{d_2} \quad (3.12)$$

Substituindo $\frac{3}{d_2}$ por E_2 , uma constante que depende de d_2 (Anexo), os limites de controlo se reduzem à Equação:

$$LSC = \bar{X} + E_2 \overline{MR} \quad (3.13)$$

$$LC = \bar{X} \quad (3.14)$$

$$LIC = \bar{X} - E_2 \overline{MR} \quad (3.15)$$

Como a amplitude móvel corresponde a uma diferença entre dois resultados sucessivos, considera-se $n = 2$. Neste caso, $E_2 = 2,660$.

Os limites de controlo para o gráfico MR são dados de acordo com as equações:

$$LSC = \overline{MR} + 3d_3 \frac{\overline{MR}}{d_2} = D_4 \overline{MR} \quad (3.16)$$

$$LC = \overline{MR} \quad (3.17)$$

$$LIC = \overline{MR} - 3d_3 \frac{\overline{MR}}{d_2} = D_3 \overline{MR} \quad (3.18)$$

onde D_4 e D_3 são valores tabelados que dependem de n (Anexo A). Neste caso, $D_4 = 3,267$ e $D_3 = 0$.

3.4.4 Capacidade de um Processo

Com o propósito de examinar a habilidade do procedimento de verificação da capacidade de um processo e sua conformidade com as especificações, procedeu-se ao cálculo dos índices de capacidade C_p e C_{pk} por meio das respetivas equações.

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad (3.19)$$

$$\begin{aligned} C_{pK} &= \text{mínimo}(C_{pkS}; C_{pkI}) = \\ &= \text{mínimo}\left(\frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}; \frac{\bar{X} - LIE}{3\sigma}\right) \end{aligned} \quad (3.20)$$

De um modo geral, quanto maior o valor de Cpk, melhor será a capacidade do processo. Um valor de Cpk inferior a 1,0 é considerado fraco e indica uma baixa capacidade do processo. Já um valor entre 1,0 e 1,33 é considerado pouco capaz, enquanto um valor superior a 1,33 é considerado capaz.

No entanto, se possível, deve-se procurar atingir um valor de Cpk de 2,00 ou superior. Isso implica que o processo utiliza apenas 50% da largura das especificações, o que reduz significativamente o risco de defeitos [64].

Um valor elevado de Cpk tem dois benefícios importantes:

- (1) Serão produzidas menos produtos defeituosas;
- (2) Haverá uma melhoria no desempenho do processo.

Além disso, é importante ressaltar que, quanto maior a capacidade do processo, menor será a variação do processo e maior será a consistência do produto final. Isso resulta em menos retrabalho e desperdício de material, o que, por sua vez, leva a um aumento da eficiência e da rentabilidade do processo produtivo.

3.4.5 Teste T de Student

Com objetivo de comparar se de uma população para outra existe ou não diferença significativa, temos:

H_0 : Sem diferença significativa

$$\mu_1 = \mu_2 \quad (3.21)$$

H_a : Com diferença significativa

$$\mu_1 \neq \mu_2 \quad (3.22)$$

Teste Estatístico (assumindo variâncias populacionais iguais):

$$T_{calc} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}, \quad (3.23)$$

Onde:

$\bar{x}_1$ média da amostra 1

n_1 tamanho da amostra 1

$\bar{x}_2$ média da amostra 2

n_2 tamanho da amostra 2

S_p desvio padrão comum

$$S_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}, \quad (3.24)$$

Onde:

s_1^2 variâncias da amostra 1

s_2^2 variâncias da amostra 2

Graus de liberdade:

$$gl = n_1 + n_2 - 2 \quad (3.25)$$

Nível de significância:

α (normalmente 0,05),

O que significa que temos um intervalo de confiança de 95%.

Se o número de graus de liberdade for conhecido, o valor crítico de t pode ser determinado usando a tabela de valores de t (Anexo)

Assim rejeitamos a hipótese nula quando para:

Teste "upper-tailed"

$$T_{calc} < t_{\alpha, gl} \quad (3.26)$$

Teste "lower-tailed"

$$T_{calc} > t_{1-\alpha, gl} \quad (3.27)$$

3.4.6 Teste U de Mann-Whitney

Com objetivo de comparar se de uma população para outra existe ou não diferença significativa, temos:

H_0 : Sem diferença significativa

H_a : Com diferença significativa

Para calcular o teste U de Mann-Whitney para duas amostras independentes, devem ser determinados primeiro os rankings dos valores individuais.

Sendo de seguida esses mesmos rankings adicionados aos dois grupos.

Cálculo do somatório do ranking T_1 e T_2 ,

Cálculo do valor de U:

$$U_n = n_1 \times n_2 + \frac{n_n \times (n_n)}{2} - T_n \quad (3.28)$$

Onde:

n_1 e n_2 são os números de elementos para o primeiro e o segundo grupo.

U-Wert:

$$U = \min (U_1, U_2) \quad (3.29)$$

Valor expectável de U:

$$\mu_U = \frac{n_1 \times n_2}{2} \quad (3.30)$$

Erro padrão de U:

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 \times n_2 \times (n_1 + n_2 + 1)}{12}} \quad (3.31)$$

Valor de Z:

$$z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U} \quad (3.32)$$

Se o valor z calculado for maior que o valor z crítico, os dois grupos diferem.

3.5 Mitigação do Risco

A tabela 3.25 Apresenta a Estrutura da Matriz Para a Mitigação do Risco Associado à Redução de Ensaio Analítico em Matérias Primas, onde são estabelecidos os seguintes parâmetros:

Dados

A identificação da matéria-prima é estabelecida através da utilização de um número específico. São também fornecidas informações sobre fornecedor, teste, tipos de teste, tipos de dado.

Análise do Risco

A avaliação do risco é realizada através da classificação dos níveis de Ocorrência, Severidade e Detetabilidade, baseada em critérios predefinidos específicos para cada um destes aspectos.

Avaliação do Risco

O nível de risco é determinado pelo cálculo resultante da multiplicação da Ocorrência, Severidade e Detetabilidade associada.

Controlo do Risco

A significância do risco é estabelecida com base num critério que classifica o risco em três categorias: Carece de decisão, risco aceitável e risco não aceitável.

Para chegarmos a esse critério de classificação, é necessária a comparação do valor calculado na avaliação de risco e compará-lo com a tabela abaixo apresentada.

Dados						Análise do Risco				Reanálise do Risco	Controlo do Risco	
Nº	Fornecedor	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			Nível de Risco	controlo do Risco
								Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico		
(D) - Valor												

Tabela 3.25 - Estrutura da Matriz Para a Mitigação do Risco Associado à Redução de Ensaio Analítico em Matérias Primas

Apesar de os critérios fundamentais serem idênticos aos aplicados na classificação da análise de risco, durante o processo de mitigação, é introduzida uma nova secção na qual se avalia a redução da frequência da análise em análise.

Nesse sentido, torna-se viável a diminuição de todas as frequências de análise, até atingirmos um nível de risco classificado como aceitável para todas as partes envolvidas. Não obstante a aceitabilidade do nível de risco para todos os exames em análise, é essencial notar que isso não implica automaticamente em uma redução na análise, uma vez que quanto menor for a classificação atribuída à periodicidade de análise, maior será a frequência com que as análises serão realizadas, conforme ilustrado na Tabela 3.25.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Introdução Analítica

A presente Tabela 4.1 compreende diversos valores e indicadores que constituíram a fundamentação dos estudos estatísticos que se desdobram adiante:

Tabela 4.1 – Dados do Número de MP's Analisadas

Dados	Excipientes	Conservantes	API's	Total
MP's	126	9	34	169
MP's Analisadas	11	9	34	54
Testes Analisados	101	78	392	571

Como é possível observar na tabela supra apresentada, não foi possível a obtenção de uma quantificação e avaliação de risco para 115 excipientes em curso nos laboratórios Edol.

Esta falta de dados deveu-se à escassez de tempo para avaliar todas os testes analíticos, uma vez que a tipologia dos excipientes seria a última em análise, sendo esta a tipologia com maior número de matérias-primas para estudo.

Na Figura 4.1, pode-se visualizar a proporção, em percentagem, de cada categoria de matéria-prima sob análise, constatando-se que a predominância recai sobre os excipientes. Tal facto revela coerência, uma vez que, usualmente, para o fabrico de um qualquer fármaco, basta apenas um único Ingrediente Farmacêutico Ativo (API), enquanto diversos excipientes são necessários para desempenhar funções distintas, tais como conferir sabor, consistência, entre outras. Esta constatação evidencia a importância desses componentes adicionais no processo produtivo e no resultado do medicamento.

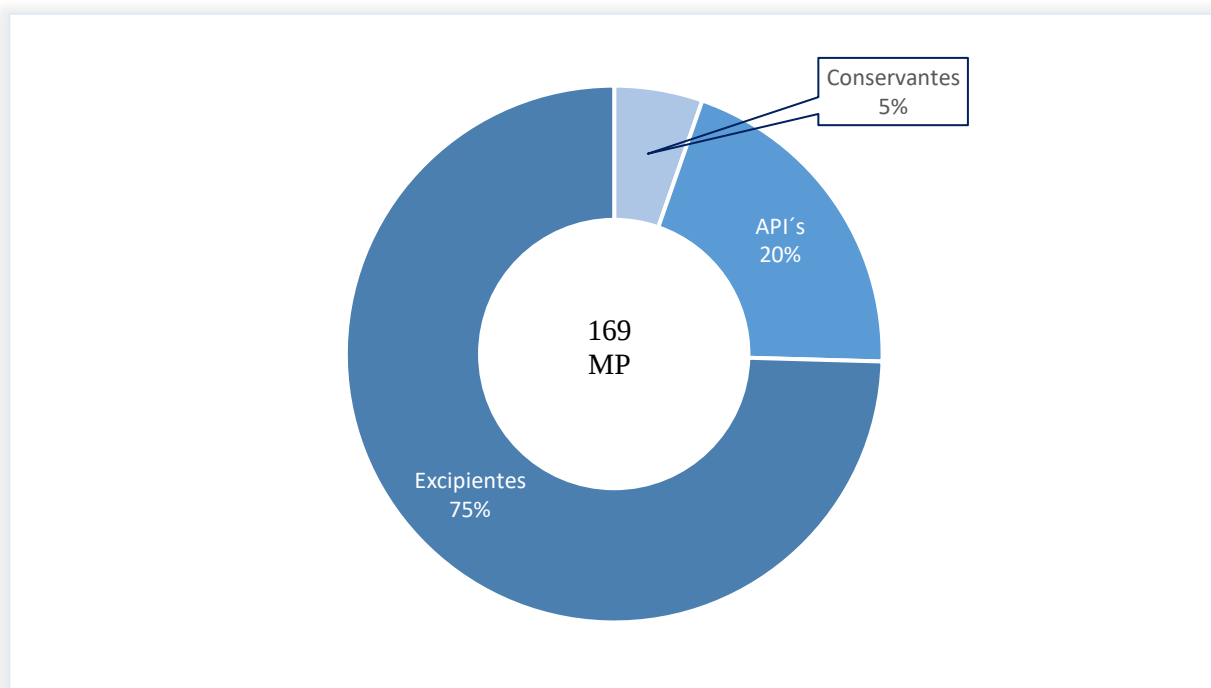


Figura 4.1 – Percentagem das Categorias das Matéria-Prima Existentes para Análise no EDOL

De ressaltar que o estudo realizado teve algumas limitações, principalmente no que diz respeito à análise de todos os excipientes em uso no laboratório Edol. Essa restrição resultou nas novas percentagens apresentadas na Figura 4.2, onde o foco principal do estudo passou a concentrar-se nos

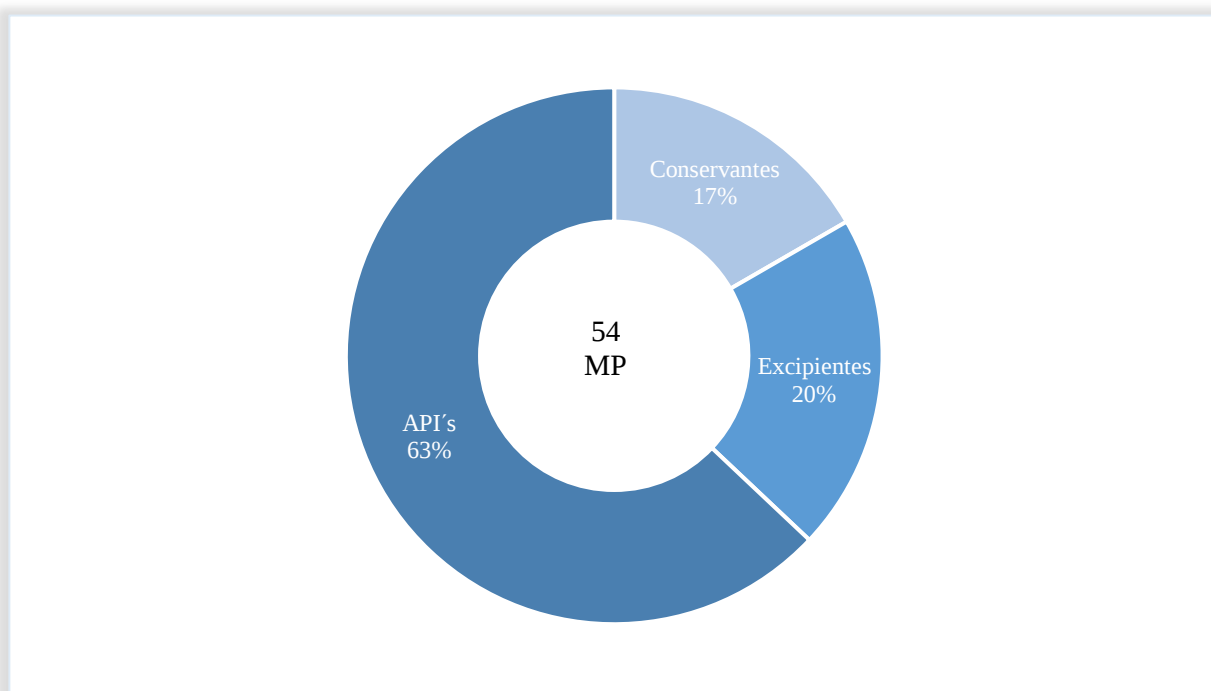


Figura 4.2 – Percentagem das Categorias das Matérias Primas Sob Estudo no EDOL

API's, visto que a abrangência completa dos excipientes não pôde ser investigada.

A Figura 4.3 demonstra de maneira análoga os resultados obtidos nos testes analíticos realizados para cada categoria de matéria-prima. Nesse contexto, é notório que quanto maior a relevância da categoria da matéria-prima em questão, maior é o número de testes analíticos que foram conduzidos para seu estudo minucioso. Esta abordagem permitiu alcançar uma compreensão mais profunda e abrangente dos aspectos analíticos envolvidos em cada categoria de matéria-prima em análise.

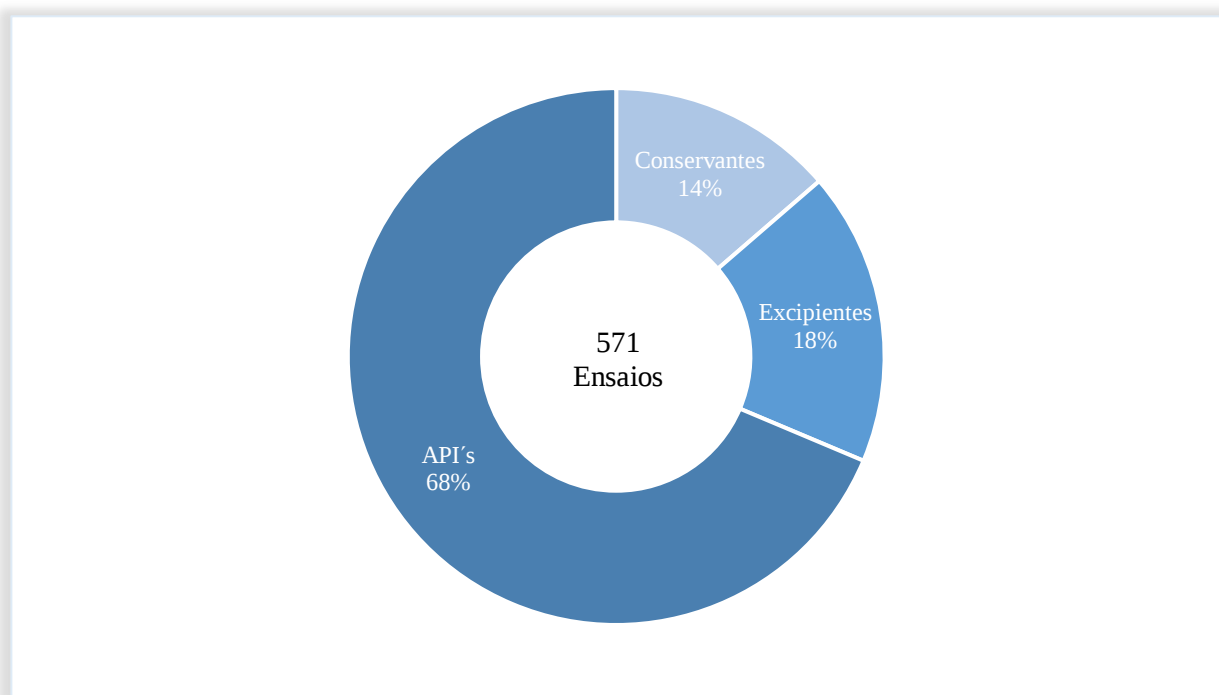


Figura 4.3 – Percentagem da Quantidade de Ensaios Analíticos por Categorias de MP Sob Estudo no EDOL

4.2 Caracterização da Análise do Risco

A caracterização da análise de risco envolve a determinação dos resultados que serão apresentados quando se segue a abordagem para as categorias de API (Ingrediente Farmacêutico Ativo), conservante e excipiente.

4.2.1 API

A avaliação dos APIs será desmembrada em três categorias principais: ocorrência, severidade e detetabilidade, além de apresentar um resumo geral dos resultados para os APIs.

4.2.1.1 Ocorrência

A classificação das ocorrências para o API é subdividida em avaliações abrangendo o total de lotes analisados e casos fora de especificação (OOS), qualificação e avaliação de fornecedores, bem como estabilidade e análise estatística.

4.2.1.1.1 Total de Lotes Analisados e OOS Para API

A Tabela 4.2 apresenta Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em API

Tabela 4.2 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em API (parte 1/5)

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	Total	OOS
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	21	0
Acetazolamida Pó	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	36	0
Ácido Salicílico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	17	0
Ácido Salicílico	Fornecedor 1	Identificação	Identificação A: Ponto de fusão	15	0
Cloridrato de Oxibuprocaina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	4	0
Cloridrato de Oxibuprocaina	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	3	0
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	2	0
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	21	0
Cloridrato de clonidina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	3	0
Cloranfenicol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	7	0
Cloranfenicol	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas	4	0
Cloranfenicol	Fornecedor 1	Composição	Doseamento	4	0

Tabela 4.2 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em API (parte 2/5)

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	Total	OOS
Clotrimazol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	16	0
Sulfato de Gentamicina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	10	0
Hidrocortisona	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	43	0
Hidrocortisona	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	15	0
Hidrocortisona	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	13	0
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	14	0
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Pureza enantiomorfa, HPLC	13	0
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	13	0
Metronidazol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	1	0
Metronidazol	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	2	0
Óxido de zinco	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	46	0
Piritiona Zinco	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	10	0
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	25	0
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1	Identificação	Identificação F: Reações de sódio (b)	22	0
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	12	0
Sulfato de Atropina	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	2	0

Tabela 4.2 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em API (parte 3/5)

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	Total	OOS
Sulfato de Neomicina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	3	0
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	3	0
Tropicamida	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	9	0
Tropicamida	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	17	0
Tropicamida	Fornecedor 2	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	7	0
Clioquinol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	2	0
Cetoconazol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	9	0
Cetoconazol	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	19	0
Cloridrato de oximetazolina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	1	0
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	4	0
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	9	1
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 2	Identificação	Identificação A: Espectrofotometria de Absorção de infravermelhos	9	0
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 2	Pureza geral	Perda por secagem	9	1
Minoxidil	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	18	0
Minoxidil	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	16	0

Tabela 4.2 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em API (parte 4/5)

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	Total	OOS
Eritromicina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	26	0
Eritromicina	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	7	0
Eritromicina	Fornecedor 1	Composição	Doseamento	6	0
Cloridrato de Betaxolol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	7	0
	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	3	0
Dipropionato de Betametasona	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	17	0
Dipropionato de Betametasona	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	15	0
Dexametasona sódio fosfato	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	24	0
Dexametasona sódio fosfato	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	18	0
Ofloxacina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	9	0
Ofloxacina	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	10	0
Cetorolac trometamol	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	16	0
Cloridrato de dorzolamida	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	4	0
Cloridrato de dorzolamida	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	2	0
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	12	0
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas, HPLC	11	0

Tabela 4.2 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em API (parte 5/5)

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	Total	OOS
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	3	0
Cloranfenicol micronizado	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	11	0
Cloranfenicol micronizado	Fornecedor 1	Pureza Orgânicas	Substâncias aparentadas	4	0
Cloranfenicol micronizado	Fornecedor 1	Composição	Doseamento	5	0
Moxifloxacina	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	4	0

Na análise dos resultados obtidos ao longo do período em estudo, que compreende os anos de 2012 a 2022, torna-se evidente que muitas das matérias-primas analisadas no laboratório farmacêutico não atingiram o mínimo desejado de 20 lotes analisados. Surpreendentemente, algumas delas sequer alcançaram a marca de 10 lotes analisados. Esta constatação representa um desafio significativo, pois a ausência de um número mínimo de lotes inviabiliza a condução de análises estatísticas robustas. Em média, apenas 12 lotes foram analisados para cada matéria-prima ao longo do período de avaliação.

Esta limitação na quantidade de dados disponíveis para algumas matérias-primas pode ter implicações substanciais na avaliação de riscos associados à redução de ensaios analíticos. A falta de dados estatisticamente significativos pode comprometer a capacidade de identificar tendências, variações ou desvios relevantes nos ensaios analíticos, o que, por sua vez, pode aumentar os riscos associados à qualidade das matérias-primas.

Um exemplo destacado durante o estudo é o caso do Flurbiprofeno sódico, que registou um caso de "Fora de Especificação" (OOS) em dois ensaios diferentes. Esse resultado merece atenção especial, uma vez que indica a possibilidade de problemas de qualidade associados a essa matéria-prima específica. A análise mais detalhada desses incidentes pode ser crucial para identificar as causas subjacentes e mitigar os riscos futuros.

Em resumo, a escassez de dados de ensaios analíticos para algumas matérias-primas representa um desafio importante na análise de risco. É fundamental abordar essa questão de forma proativa, considerando estratégias para aumentar a quantidade de dados disponíveis e implementar medidas de

controle de qualidade adequadas para mitigar os riscos potenciais associados à redução de ensaios analíticos num laboratório farmacêutico.

4.2.1.1.2 Qualificação e Avaliação do Fabricante/Fornecedor

A Tabela 4.3 apresenta a matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em API

Tabela 4.3 - Matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em API (parte 1/2)

Matéria Prima	Fornecedor	Fabricante	Fornecedor	
		Auditorias	Reclamações	Fornecimento doc. Técnico
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	1	1	1
ACETAZOLAMIDA PO	Fornecedor 1	3	1	1
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1	1	1	1
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Fornecedor 1	1	1	1
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	7	1	1
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 2	7	1	1
Cloridrato de clonidina	Fornecedor 1	5	1	1
Cloranfenicol	Fornecedor 1	3	1	1
Clotrimazol	Fornecedor 1	3	1	1
Sulfato de Gentamicina	Fornecedor 1	3	1	1
Hidrocortisona	Fornecedor 1	1	1	1
Hidrocortisona	Fornecedor 2	5	1	1
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	1	1	1
Metronidazol	Fornecedor 1	5	1	1
Metronidazol	Fornecedor 2	3	1	1
Óxido de zinco	Fornecedor 1	5	1	1
Piritiona Zinco	Fornecedor 1	5	1	1
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1	9	1	1
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1	1	1	1
Sulfato de Atropina	Fornecedor 2	3	1	1
Sulfato de Neomicina	Fornecedor 1	1	1	1

Tabela 4.3 - Matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em API (parte 2/2)

Matéria Prima	Fornecedor	Fabricante	Fornecedor	
		Auditorias	Reclamações	Fornecimento doc. Técnico
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Fornecedor 1	7	1	1
Tropicamida	Fornecedor 1	3	1	1
Tropicamida	Fornecedor 2	3	1	1
Clioquinol	Fornecedor 1	5	1	1
Cetoconazol	Fornecedor 1	3	1	1
Cetoconazol	Fornecedor 2	3	1	1
Cloridrato de oximetazolina	Fornecedor 1	3	1	1
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 1	3	1	1
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 2	1	1	1
Minoxidil	Fornecedor 1	1	1	1
Eritromicina	Fornecedor 1	5	1	1
Cloridrato de Betaxolol	Fornecedor 1	1	1	1
Cloridrato de Betaxolol	Fornecedor 2	1	1	1
Dipropionato de Betametasona	Fornecedor 1	1	1	1
Dexametasona sódio fosfato	Fornecedor 1	1	1	1
Ofloxacina	Fornecedor 1	3	1	1
Ofloxacina	Fornecedor 2	5	1	1
Cetorolac trometamol	Fornecedor 1	1	1	1
Cloridrato de dorzolamida	Fornecedor 1	1	1	1
Cloridrato de dorzolamida	Fornecedor 2	3	1	1
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 1	1	1	1
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 2	1	1	1
Cloranfenicol micronizado	Fornecedor 1	3	1	1
Moxifloxacina	Fornecedor 1	1	1	1

Na discussão dos resultados referentes à qualificação e avaliação do fabricante/fornecedor é fundamental compreender como as auditorias e o fornecimento de documentação técnica impactam a confiança nos fornecedores e, consequentemente, na qualidade das matérias-primas utilizadas na produção farmacêutica.

A avaliação das auditorias revela uma escala de classificação que varia de 1 a 11, levando em consideração o número e a gravidade das não conformidades (NC) identificadas. É notável que a maioria dos fornecedores de API obtiveram pontuações baixas nesta avaliação. Isso significa que, em sua grande maioria, esses fornecedores foram submetidos a auditorias com poucas ou nenhuma não conformidade identificada, ou no máximo, um número reduzido de NC menores. Esse resultado é um indicativo positivo da qualidade dos processos de fabrico e do controle de qualidade implementados pelos fabricantes de API.

Por outro lado, quando analisamos as matérias-primas, notamos que algumas delas apresentaram não conformidades em auditorias. No entanto, é importante ressaltar que essas não conformidades não atingiram um nível alarmante. Isso sugere que, embora algumas matérias-primas possam apresentar pequenas irregularidades, essas questões não comprometem de forma significativa sua qualidade ou segurança para uso na produção farmacêutica.

Quando observamos o quesito reclamações e fornecimento de documentação técnica, percebemos que os fornecedores de API receberam avaliações muito satisfatórias, com pontuações baixas indicando altos níveis de satisfação. Isso pode ser atribuído à eficiência na comunicação, ao cumprimento dos prazos de entrega e à qualidade da documentação técnica fornecida. Essa excelência na interação com os fornecedores de API é um aspecto positivo, pois contribui para a eficiência operacional do laboratório farmacêutico, reduzindo atrasos na produção e melhorando a confiabilidade do fornecimento.

Em resumo, a análise dos resultados sugere que os fornecedores de API têm desempenhado bem no que se refere à qualidade das auditorias e ao atendimento das necessidades documentais e de reclamações. Mesmo quando se observam não conformidades em algumas matérias-primas, a capacidade de gestão e a comunicação eficaz desses fornecedores contribuem para mitigar quaisquer riscos potenciais à qualidade das matérias-primas e, por conseguinte, dos produtos farmacêuticos finais. Esta análise fornece uma base sólida para a tomada de decisões relacionadas à redução de ensaios analíticos, destacando a confiabilidade dos fornecedores como um fator chave a ser considerado no processo.

4.2.1.1.3 Estabilidade

A Tabela 4.4 a matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em API

Tabela 4.4 - Matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em API (parte 1/2)

Matéria Prima	Higroscopicidade	Termolabilidade	Oxidabilidade
Acetado Prednisolona	1	9	1
ACETAZOLAMIDA PO	9	1	9
ÁCIDO SALICÍLICO	1	1	7
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	9	1	9
Cloridrato ciclopentolato	1	1	9
Cloridrato de clonidina	1	1	7
Cloranfenicol	1	1	9
Clotrimazol	9	1	11
Sulfato de Gentamicina	7	1	11
Hidrocortisona	1	1	9
Maleato de Timolol	1	1	9
Metronidazol	1	1	7
Óxido de zinco	1	1	11
Piritiona Zinco	1	1	11
Sulfacetamida sódica	1	1	9
Sulfato de Atropina	11	9	9
Sulfato de Neomicina	9	1	11
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	9	9	9
Tropicamida	1	1	9
Clioquinol	1	1	11
Cetoconazol	1	1	9
Cloridrato de oximetazolina	1	1	9
Flurbiprofeno sódico	7	1	1
Minoxidil	1	1	9
Eritromicina	1	1	11
Cloridrato de Betaxolol	1	1	7
Dipropionato de Betametasona	1	1	9

Tabela 4.4 - Matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em API (parte 2/2)

Matéria Prima	Higroscopicidade	Termolabilidade	Oxidabilidade
Dexametasona sódio fosfato	1	9	7
Ofloxacina	1	1	9
Cetorolac trometamol	1	1	9
Cloridrato de dorzolamida	7	1	11
Tartarato de Brimonidina	1	1	9
Cloranfenicol micronizado	1	1	9
Moxifloxacina	1	1	11

No que diz respeito à higroscopicidade, que mede a capacidade de um composto em absorver água do ambiente, os resultados indicam uma predominância significativa de notas 1, sugerindo que a maioria dos APIs analisados não apresenta uma propensão elevada para absorver humidade. Esta é uma característica desejável, pois a higroscopicidade excessiva pode levar a problemas de estabilidade e degradação dos produtos farmacêuticos. No entanto, é interessante notar que o sulfato de atropina recebeu uma pontuação de 11 na higroscopicidade. Isso indica que este composto é altamente higroscópico, o que pode requerer precauções especiais no armazenamento e manuseio, uma vez que a exposição à humidade pode comprometer sua integridade.

No que diz respeito à termolabilidade, que avalia a sensibilidade dos compostos à temperatura, observamos novamente que a maioria dos APIs recebeu uma nota baixa, ou seja, 1. Isso sugere que a maioria das matérias-primas estudadas é relativamente estável em relação às variações de temperatura. A estabilidade térmica é fundamental para garantir que os produtos farmacêuticos mantenham a sua eficácia durante o armazenamento e transporte. No entanto, como esperado, algumas matérias-primas, identificadas como termolábeis (nota 9), podem requerer condições de armazenamento e manuseio especiais para evitar a degradação do composto.

Quanto à oxidabilidade, que se refere à tendência dos compostos em reagir com oxigênio atmosférico, os resultados mostram que a maioria das matérias-primas possui uma pontuação de 7 ou mais, indicando uma suscetibilidade considerável à oxidação. Isso é relevante, uma vez que a oxidação pode levar à degradação do composto e à formação de impurezas indesejadas nos produtos farmacêuticos. Apenas duas matérias-primas apresentaram uma nota baixa de 1, o que indica uma maior estabilidade em relação à oxidação. É importante notar que a sensibilidade à oxidação pode ser mitigada através da utilização de embalagens apropriadas e condições de armazenamento controladas.

4.2.1.1.4 Avaliação Estatística

A Tabela 4.5 a matriz de calor para as avaliações estatísticas às matérias primas em API

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 1/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	aspeto		Normal	Não Normal	0,99	N.A.	N.A.	N.A.
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	solubilidade		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos		Normal	Não Normal	6,43	N.A.	N.A.	N.A.
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	Identificação B: TLC		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC		Normal	Não Normal	1,45	N.A.	N.A.	N.A.
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	Perda por secagem		Normal	Não Normal	1,41	N.A.	N.A.	N.A.
Acetado Prednisolona	Fornecedor 1	Doseamento		Normal	Normal	1,19	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
ACETAZOLAMIDA PO	Fornecedor 1	aspeto		Normal	Normal	0,82	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
ACETAZOLAMIDA PO	Fornecedor 1	solubilidade		Normal	Normal	0,94	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
ACETAZOLAMIDA PO	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
ACETAZOLAMIDA PO	Fornecedor 1	Doseamento		Normal	Normal	0,57	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1	Identificação A: Ponto de fusão		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Imp A	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1		Imp B	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 2/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1		Imp C	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1		Imp Não Especificadas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1		Total de Impurezas	Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1	Perda por secagem		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.
ÁCIDO SALICÍLICO	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	pH		Normal	Não Normal	1,59	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Imp C	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1		Imp não Especificadas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1		Total de Impurezas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	Perda por secagem		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Cloridrato ciclopentolato	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Normal	0,59	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Cloridrato de clonidina	Fornecedor 1	pH		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 3/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
Cloranfenicol	Fornecedor 1	doseamento		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Clotrimazol	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Clotrimazol	Fornecedor 1	Perda por secagem		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Clotrimazol	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Clotrimazol	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfato de Gentamicina	Fornecedor 1	pH		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfato de Gentamicina	Fornecedor 1	Sulfatos		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Gentamicina	Fornecedor 1	águas		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Gentamicina	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Hidrocortisona	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 1	Perda por secagem		Normal	Não Normal	7,07	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Normal	0,76	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Hidrocortisona	Fornecedor 2	Substâncias aparentadas, HPLC	Imp A	Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp B	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp C	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp D	Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp E	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp F	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp G	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 4/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp H	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp I	Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp N	Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Imp não Especificadas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2		Total de Impurezas	Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Hidrocortisona	Fornecedor 2	Perda por secagem		Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Hidrocortisona	Fornecedor 2	doseamento		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	Ponto de fusão		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	pH		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	pureza enantiomorfa, HPLC		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	Perda por secagem		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Maleato de Timolol	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Metronidazol	Fornecedor 1	Todos Os Ensaio		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Metronidazol	Fornecedor 2	Todos Os Ensaio		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Óxido de zinco	Fornecedor 1	perda por ignição		Normal	Não Normal	5,53	N.A.	N.A.	Ocorre
Óxido de zinco	Fornecedor 1	doseamento		Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Piritona Zinco	Fornecedor 1	pH		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 5/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
Piritona Zinco	Fornecedor 1	Determinação do zinco por compleximetria		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Piritona Zinco	Fornecedor 1	Doseamento por iodometria		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1	Ph		Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Imp A	Normal	Normal	0,77	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1		Imp não Especificadas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1		Total de Impurezas	Normal	Normal	2,47	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1	água		Normal	Normal	4,06	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfacetamida sódica	Fornecedor 1	Doseamento		Normal	Normal	0,77	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1	pH		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Imp E	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp H	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp A	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp B	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp C	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp D	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp E	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp F	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp G	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Imp não Especificadas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 6/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1		Total de Impurezas	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1	Água		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Atropina	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Sulfato de Atropina	Fornecedor 2	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Sulfato de Neomicina	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Tropicamida	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Tropicamida	Fornecedor 2	Substâncias aparentadas, HPLC		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Tropicamida	Fornecedor 2	perda por secagem		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Tropicamida	Fornecedor 2	cinzas sulfuricas		Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Tropicamida	Fornecedor 2	doseamento		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Clioquinol	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetoconazol	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetoconazol	Fornecedor 2	Substâncias aparentadas, HPLC		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetoconazol	Fornecedor 2	Perda por secagem		Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetoconazol	Fornecedor 2	cinzas sulfuricas		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Cetoconazol	Fornecedor 2	doseamento		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Cloridrato de oximetazolina	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 7/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
			Edol	fornecedor				
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Flurbiprofeno sódico	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Minoxidil	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Minoxidil	Fornecedor 1	perda por secagem	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Minoxidil	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas	Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Minoxidil	Fornecedor 1	doseamento	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Eritromicina	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Eritromicina	Fornecedor 1	Tiocianato	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Eritromicina	Fornecedor 1	água	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Eritromicina	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas	Normal	Normal	1,37	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Eritromicina	Fornecedor 1	Doseamento	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato de Betaxolol	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato de Betaxolol	Fornecedor 2	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato de Betaxolol	Fornecedor 2	doseamento	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Dipropionato de Betametasona	Fornecedor 1	perda por secagem	Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Dipropionato de Betametasona	Fornecedor 1	doseamento	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Dipropionato de Betametasona	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Dexametasona sódio fosfato	Fornecedor 1	pH	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Dexametasona sódio fosfato	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 8/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
Dexametasona sódio fosfato	Fornecedor 1	água		Normal	Normal	1,45	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Dexametasona sódio fosfato	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Normal	0,58	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Ofloxacina	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Ofloxacina	Fornecedor 2	Absorvancia		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.
Ofloxacina	Fornecedor 2	Substâncias aparentadas, HPLC	Imp A	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Ofloxacina	Fornecedor 2		Imp D	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Ofloxacina	Fornecedor 2		Imp não Especificadas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Ofloxacina	Fornecedor 2		Total de Impurezas	Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Ofloxacina	Fornecedor 2	perda por secagem		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Ofloxacina	Fornecedor 2	cinzas sulfuricas		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Ofloxacina	Fornecedor 2	doseamento		Normal	Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Cetorolac trometamol	Fornecedor 1	pH		Normal	Normal	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Cetorolac trometamol	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Imp A	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetorolac trometamol	Fornecedor 1	perda por secagem		Não Normal	Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetorolac trometamol	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetorolac trometamol	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato de dorzolamida	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloridrato de dorzolamida	Fornecedor 2	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.5 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em API (parte 9/9)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
			Edol	fornecedor				
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 1	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 1	perda por secagem	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 1	cinzas sulfuricas	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 1	doseamento	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Tartarato de Brimonidina	Fornecedor 2	Todos Os Ensaios	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloranfenicol micronizado	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Moxifloxacina	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Na análise estatística das matérias-primas dos APIs, foi essencial considerar a limitação de disponibilidade de lotes para este estudo. Com uma média de apenas 12 lotes por matéria-prima como foi possível observar na matriz dos Lotes analisados, tornou-se evidente que essa escassez de dados poderia impactar significativamente a avaliação estatística. Uma das principais dificuldades dessa limitação foi a incapacidade de realizar comparações robustas entre os resultados dos ensaios realizados no laboratório (EDOL) e os dados fornecidos pelo fabricante.

Esta limitação tornou inviável a aplicação de testes estatísticos comuns, como o teste t student ou o teste U, que requerem uma quantidade mínima de dados para análise significativa. Além disso, não foi possível calcular o índice de capacidade do processo (CPK) nessas circunstâncias, o que teria sido valioso para determinar a capacidade do processo de produção em relação às especificações.

Esta situação também nos conduziu a um cenário em que os ensaios que poderiam ser mais relevantes em termos de controlo de qualidade, devido à sua importância crítica na fabrico de produtos farmacêuticos, não puderam ser avaliados estatisticamente de maneira adequada. Portanto, ficamos limitados na capacidade de detetar diferenças significativas entre os dados obtidos internamente e os dados fornecidos pelo fabricante, o que representa um desafio substancial para a garantia da qualidade.

É notável que, apesar dessa limitação, conseguimos obter resultados mais robustos nos ensaios de doseamento e perda por secagem, onde houve um maior número de resultados disponíveis para

análise estatística. Isso pode ser atribuído à priorização desses ensaios na produção de APIs, refletindo sua relevância na determinação da concentração de substâncias ativas e na estabilidade do produto final.

A falta de dados suficientes para análise estatística completa de matérias-primas é um reflexo da natureza desafiadora da indústria farmacêutica, onde muitas vezes as formulações são altamente especializadas e produzidas em quantidades limitadas. Isso destaca a importância de uma abordagem cautelosa na avaliação de risco ao reduzir o número de ensaios analíticos para matérias-primas, pois a falta de dados pode comprometer a capacidade de monitorizar e garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos.

4.2.1.2 Severidade

A classificação da severidade para o API é subdividida em avaliações abrangendo o NOAEL e a classificação do produto final

4.2.1.2.1 NOAEL

A Tabela 4.6 a matriz de calor para os valores de NOAEL em humanos para as diferentes matérias-primas em API.

Tabela 4.6 - Matriz de Calor Para os Valores de NOAEL em Humanos Para as Diferentes Matérias-Primas em API (parte 1/2)

Matéria Prima	Conversão para humano	Conversão para humano *
Cloridrato de oxibuprocaina	0,0004	0,04
Cloridrato de ciclopentolato	0,0500	5,00
Cloridrato de clonidina	0,0104	1,04
Cloranfenicol	13,8459	1384,59
Clotrimazol	6,9229	692,29
Sulfato de Gentamicina	51,9220	5192,20
Hidrocortisona - Sanofi Chemie	0,0314	3,14
Hidrocortisona - Tiajin jinjin	0,0314	3,14
Maleato de Timolol	0,3561	35,61
Metronidazol - CordenPharma	0,6409	64,09
Metronidazol - Unichem	0,6409	64,09
Oxido zinco	0,8300	83,00
Piritiona Zinco	0,1038	10,38
Sulfacetamida sódica	0,4569	45,69
Sulfato de Atropina	0,0100	1,00

Tabela 4.6 - Matriz de Calor Para os Valores de NOAEL em Humanos Para as Diferentes Matérias Primas em API (parte 2/2)

Matéria Prima	Conversão para humano	Conversão para humano * 100
Sulfato de Neomicina	0,8308	83,08
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado - Hebei Shengxue Dacheng Pharma	2,4923	249,23
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado - YANGZHOL	2,4923	249,23
Tropicamida - TCI	0,1375	13,75
Tropicamida - UQUIFA	0,1375	13,75
Clioquinol	15,0000	1500,00
Cetoconazol - Piramal	1,3846	138,46
Cetoconazol - UQUIFA	1,3846	138,46
Cloridrato de oximetazolina	0,0014	0,14
Flurbiprofeno sódico - Aesica	0,0935	9,35
Flurbiprofeno sódico - FDC	0,0935	9,35
Minoxidil - Flamma	1,3846	138,46
Minoxidil - Olon	1,3846	138,46
Eritromicina	3,4615	346,15
Cloridrato de Betaxolol - Lusoquímica	0,4154	41,54
Dipropionato de Betametasona	0,0554	5,54
Dexametasona sódio fosfato	0,0028	0,28
Ofloxacina - Química Sintética	49,8451	4984,51
Ofloxacina - Sun Pharma	49,8451	4984,51
Cetorolac trometamol - Saurav	0,1385	13,85
Cloridrato de dorzolamida - Curia Spain	0,0138	1,38
Cloridrato de dorzolamida - Indoco	0,0138	1,38
Tartarato de Brimonidina - Farmak	0,0554	5,54
Tartarato de Brimonidina - Medichem	0,0554	5,54
Cloranfenicol micronizado	13,8459	1384,59
Moxifloxacina	2,7692	276,92

Uma observação fundamental que emerge dos resultados desta análise é que, de modo geral, os valores de NOAEL em humanos para as diferentes matérias-primas tendem a ser bastante baixos. Isso significa que mesmo pequenas exposições a essas substâncias podem potencialmente resultar em efeitos adversos. No entanto, é importante destacar que existem exceções notáveis, como é o caso da cloranfenicol e do clotrimazol, entre outros, que apresentam valores de NOAEL mais elevados.

Várias razões podem explicar essa disparidade nos valores de NOAEL entre diferentes matérias-primas de APIs. Uma das principais razões é a variabilidade na toxicidade intrínseca de cada substância. Algumas matérias-primas podem ter propriedades químicas que as tornam menos tóxicas para os seres

humanos, enquanto outras podem ser mais propensas a causar efeitos adversos, mesmo em doses baixas. Além disso, fatores como a forma de exposição, a via de administração e a frequência de uso também desempenham um papel significativo na determinação dos valores de NOAEL.

A importância desses resultados reside no impacto direto que têm na avaliação de risco associada à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em um laboratório farmacêutico. A compreensão dos valores de NOAEL específicos para cada substância é essencial para estabelecer limites seguros de exposição e, conseqüentemente, para garantir a segurança dos produtos farmacêuticos finais. Matérias-primas com valores de NOAEL mais baixos podem requerer uma monitorização mais rigorosa e ensaios analíticos mais frequentes para mitigar os riscos.

4.2.1.2.2 Classificação do Produto Final

A Tabela 4.7 a matriz de calor para classificação do produto final em API.

Tabela 4.7 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em API (parte 1/2)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	PDE*1000 (mg/dia)	Tempo
Acetado Prednisolona	Todos	Medicamentoso	Corticóide	6	médio prazo
ACETAZOLAMIDA PO	Carbinib	Medicamentoso	Glaucoma	42	Longo Prazo
ÁCIDO SALICÍLICO	Todos, Excepto:	Medicamentoso	Antiinflamatório	383	médio prazo
ÁCIDO SALICÍLICO	Minox	Não Medicamentoso	Cosméticos	400	Longo prazo
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Todos	Medicamentoso	Cirurgico	0,2	Uso pontual
Cloridrato ciclopentolato	Cicloplegicedol 1%	Medicamentoso	Cirurgico	0,01	uso pontual
Cloridrato de clonidina	Edolglau 1/4%	Medicamentoso	Glaucoma	1,5	Longo prazo
Cloranfenicol	Clorocil	Medicamentoso	Antibiótico	40	médio prazo
Clotrimazol	Todos	Medicamentoso	Antifungico	200	Médio Prazo

Tabela 4.7 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em API (parte 2/2)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	PDE*1000 (mg/dia)	Tempo
Sulfato de Gentamicina	Todos, Excepto:	Medicamentoso	Antibiótico	2500	médio prazo
Sulfato de Gentamicina	Ottoduo	Medicamentoso	Antibiótico	32000	médio prazo
Hidrocortisona	Todos	Medicamentoso	corticóide	30	médio prazo
Maleato de Timolol	Todos	Medicamentoso	Glaucoma	150	Longo Prazo
Metronidazol	Rodermil	medicamentoso	Antibiótico	3,5	Longo Prazo
Óxido de zinco	Todos, Exceto:	Não medicamentoso	cosméticos	4150	Longo Prazo
Óxido de zinco	Olidermil	Medicamento	Outros Produtos de saúde	4150	Médio Prazo
Óxido de zinco	Lassadermil	Medicamento	Outros Produtos de saúde	4150	Médio Prazo
Piritiona Zinco	Todos	Medicamentoso	Antibiótico/Antifúngico	25	Longo prazo
Sulfacetamida sódica	Meocil Pomada	Medicamentoso	Antibiótico	0,05	médio prazo
Sulfato de Atropina	Atropocil	Medicamentoso	Cirurgico	0,01	Médio prazo
Sulfato de Neomicina	Meocil Pomada	Medicamentoso	Antibiótico	0,24	Médio Prazo
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Terracil	medicamentoso	Antibiótico	17	Médio Prazo
Tropicamida	Todos	Medicamentoso	Cirurgico	3	uso pontual
Clioquinol	Quinodermil	Medicamentoso	Antibiótico/Antifúngico	75	Médio prazo
Cetoconazol	Todos	medicamentoso	Antibiótico/Antifúngico	160	longo prazo
	Tedol champo 120Ml	medicamentoso	Antibiótico/Antifúngico	160	longo prazo

Na análise da classificação do produto final, é notório que as matérias-primas de API apresentam uma distribuição predominante em categorias como Antibióticos/Anti-inflamatórios, Corticoides e outros produtos de saúde. Esse padrão pode ser atribuído, em grande parte, à procura constante por medicamentos que combatem infecções, inflamações e condições crônicas de saúde, refletindo a necessidade de produção desses tipos específicos de medicamentos na indústria farmacêutica.

Além disso, ao considerar o Permitted Daily Exposure (PDE), observamos que a maioria dessas matérias-primas possui valores relativamente baixos. Essa classificação do PDE pode indicar que esses APIs são seguros para uso a longo prazo, desde que sigam as diretrizes estabelecidas pelas agências reguladoras de saúde.

É interessante notar que a classificação da categoria do medicamento está intimamente ligada à classificação do PDE. Isso significa que a categoria de um medicamento frequentemente influencia a quantidade e a natureza das matérias-primas de API necessárias para sua produção. Essa correlação pode ser um elemento crucial na tomada de decisões estratégicas em um laboratório farmacêutico, ajudando a direcionar os recursos e esforços para áreas de produção que atendam às necessidades do mercado de forma mais eficaz.

Outro ponto relevante é que a maioria dos tempos de utilização dessas matérias-primas é de médio e longo prazo. Isso sugere que a produção farmacêutica se concentra em medicamentos que não apenas tratam condições agudas, mas também oferecem soluções para problemas de saúde crônicos.

4.2.1.3 Detetabilidade

A classificação da severidade para o API é avaliações através da detetabilidade durante o fabrico

4.2.1.3.1 Detetabilidade durante o fabrico

A Tabela 4.8 a matriz de calor para detetabilidade durante o fabrico em API.

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 1/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Acetado Prednisolona	aspeto	Em Bulk / Fase Anterior
Acetado Prednisolona	solubilidade	Não Detetável
Acetado Prednisolona	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Acetado Prednisolona	Identificação B: TLC	Em Produto Acabado
Acetado Prednisolona	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Acetado Prednisolona	Perda por secagem	Não Detetável
Acetado Prednisolona	Doseamento	Em Produto Acabado
ACETAZOLAMIDA PO	aspeto	Em Bulk / Fase Anterior
ACETAZOLAMIDA PO	solubilidade	Não Detetável
ACETAZOLAMIDA PO	Identificação A: espectrofotometria de absorbância no ultravioleta e visível	Em Produto Acabado
ACETAZOLAMIDA PO	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
ACETAZOLAMIDA PO	Aspecto de solução	Não Detetável
ACETAZOLAMIDA PO	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
ACETAZOLAMIDA PO	Sulfatos	Não Detetável
ACETAZOLAMIDA PO	Perda por secagem	Não Detetável
ACETAZOLAMIDA PO	cinzas sulfuricas	Não Detetável
ACETAZOLAMIDA PO	Doseamento	Em Produto Acabado
ÁCIDO SALICÍLICO	aspeto	Em Bulk / Fase Anterior
ÁCIDO SALICÍLICO	solubilidade	Não Detetável
ÁCIDO SALICÍLICO	Identificação A: Ponto de fusão	Em Produto Acabado
ÁCIDO SALICÍLICO	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
ÁCIDO SALICÍLICO	Aspecto da solução	Não Detetável
ÁCIDO SALICÍLICO	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
ÁCIDO SALICÍLICO	Cloretos	Não Detetável
ÁCIDO SALICÍLICO	Sulfatos	Não Detetável
ÁCIDO SALICÍLICO	Perda por secagem	Não Detetável
ÁCIDO SALICÍLICO	cinzas sulfuricas	Não Detetável
ÁCIDO SALICÍLICO	doseamento	Em Produto Acabado
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Aspeto	Em Bulk / Fase Anterior
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Aspecto de solução	Não Detetável
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	pH	Não Detetável

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 2/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Perda por secagem	Não Detetável
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	cinzas sulfuricas	Não Detetável
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	doseamento	Em Produto Acabado
Cloridrato ciclopentolato	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato ciclopentolato	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato ciclopentolato	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato ciclopentolato	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	pH	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	Perda por secagem	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	doseamento	Em Produto Acabado
Cloridrato ciclopentolato	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato ciclopentolato	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato ciclopentolato	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato ciclopentolato	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	pH	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	Perda por secagem	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato ciclopentolato	doseamento	Em Produto Acabado
Cloridrato de clonidina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de clonidina	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de clonidina	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato de clonidina	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato de clonidina	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de clonidina	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de clonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Cloridrato de clonidina	Perda por secagem	Não Detetável
Cloridrato de clonidina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato de clonidina	doseamento	Em Produto Acabado
Cloranfenicol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloranfenicol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloranfenicol	Identificação A: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloranfenicol	Acidez ou alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloranfenicol	Substâncias aparentadas	Em Produto Acabado
Cloranfenicol	Cloretos	Não Detetável

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 3/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Cloranfenicol	Perda por secagem	Não Detetável
Cloranfenicol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloranfenicol	doseamento	Em Produto Acabado
Clotrimazol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Clotrimazol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Clotrimazol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Clotrimazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Clotrimazol	Perda por secagem	Não Detetável
Clotrimazol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Clotrimazol	doseamento	Em Produto Acabado
Sulfato de Gentamicina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Gentamicina	solubilidade	Não Detetável
Sulfato de Gentamicina	Identificação A: TLC	Em Produto Acabado
Sulfato de Gentamicina	Identificação C: reação de sulfatos	Não Detetável
Sulfato de Gentamicina	Aspecto da solução S	Não Detetável
Sulfato de Gentamicina	pH	Não Detetável
Sulfato de Gentamicina	Sulfatos	Não Detetável
Sulfato de Gentamicina	águas	Em Produto Acabado
Sulfato de Gentamicina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Hidrocortisona	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Hidrocortisona	solubilidade	Não Detetável
Hidrocortisona	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Hidrocortisona	Identificação B: HPLC	Em Produto Acabado
Hidrocortisona	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Hidrocortisona	Perda por secagem	Não Detetável
Hidrocortisona	doseamento	Em Produto Acabado
Hidrocortisona	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Hidrocortisona	solubilidade	Não Detetável
Hidrocortisona	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Hidrocortisona	Identificação B: HPLC	Em Produto Acabado
Hidrocortisona	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Hidrocortisona	Perda por secagem	Não Detetável
Hidrocortisona	doseamento	Em Produto Acabado
Maleato de Timolol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Maleato de Timolol	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Maleato de Timolol	Ponto de fusão	Não Detetável
Maleato de Timolol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Maleato de Timolol	Aspecto da solução S	Em Bulk / Fase Anterior
Maleato de Timolol	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Maleato de Timolol	pureza enantiomorfa, HPLC	Não Detetável
Maleato de Timolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Maleato de Timolol	Perda por secagem	Não Detetável

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 4/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Maleato de Timolol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Maleato de Timolol	doseamento	Em Produto Acabado
Metronidazol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Metronidazol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Metronidazol	Identificação C: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Metronidazol	Aspecto da Solução	Em Bulk / Fase Anterior
Metronidazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Metronidazol	Perda por secagem	Não Detetável
Metronidazol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Metronidazol	doseamento	Em Produto Acabado
Metronidazol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Metronidazol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Metronidazol	Identificação C: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Metronidazol	Aspecto da Solução	Em Bulk / Fase Anterior
Metronidazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Metronidazol	Perda por secagem	Não Detetável
Metronidazol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Metronidazol	doseamento	Em Produto Acabado
Óxido de zinco	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Óxido de zinco	solubilidade	Não Detetável
Óxido de zinco	Identificação A	Em Produto Acabado
Óxido de zinco	Identificação B: reação de zinco	Em Produto Acabado
Óxido de zinco	Alcalinidade	Não Detetável
Óxido de zinco	carbonatos e substâncias insolúveis em ácidos	Não Detetável
Óxido de zinco	ferro	Não Detetável
Óxido de zinco	perda por ignição	Não Detetável
Óxido de zinco	doseamento	Em Produto Acabado
Piritona Zinco	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Piritona Zinco	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Piritona Zinco	Identificação por Espectofotometria UV/Vis	Em Produto Acabado
Piritona Zinco	Determinação do zinco por complexiometria	Não Detetável
Piritona Zinco	Doseamento por iodometria	Em Produto Acabado
Sulfacetamida sódica	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfacetamida sódica	solubilidade	Não Detetável
Sulfacetamida sódica	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Sulfacetamida sódica	Identificação F: Reações de sódio (a)	Não Detetável
Sulfacetamida sódica	Identificação F: Reações de sódio (b)	Não Detetável
Sulfacetamida sódica	Aspecto da solução S	Não Detetável
Sulfacetamida sódica	Ph	Não Detetável
Sulfacetamida sódica	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Sulfacetamida sódica	Sulfatos	Não Detetável
Sulfacetamida sódica	água	Não Detetável

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 5/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Sulfacetamida sódica	Doseamento	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	Identificação A	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (a)	Não Detetável
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (b)	Não Detetável
Sulfato de Atropina	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Água	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	cinzas sulfúricas	Não Detetável
Sulfato de Atropina	doseamento	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	Identificação A	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (a)	Não Detetável
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (b)	Não Detetável
Sulfato de Atropina	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Sulfato de Atropina	Água	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Atropina	cinzas sulfúricas	Não Detetável
Sulfato de Atropina	doseamento	Em Produto Acabado
Sulfato de Neomicina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Sulfato de Neomicina	Solubilidade	Não Detetável
Sulfato de Neomicina	Identificação B: reação de sulfatos	Não Detetável
Sulfato de Neomicina	pH	Não Detetável
Sulfato de Neomicina	Sulfatos	Não Detetável
Sulfato de Neomicina	Perda por secagem	Não Detetável
Sulfato de Neomicina	cinzas sulfúricas	Não Detetável
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Solubilidade	Não Detetável
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Identificação B:	Em Produto Acabado
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Identificação C	Em Produto Acabado
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Identificação D: reação (a) de cloretos	Em Produto Acabado
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	pH	Não Detetável

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 6/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	impurezas absorventes de luz	Em Produto Acabado
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	Água	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	doseamento	Em Produto Acabado
Tropicamida	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Tropicamida	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Tropicamida	Identificação C: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Tropicamida	Aspecro da solução	Em Bulk / Fase Anterior
Tropicamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Tropicamida	Cloretos	Não Detetável
Tropicamida	perda por secagem	Não Detetável
Tropicamida	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Tropicamida	doseamento	Em Produto Acabado
Tropicamida	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Tropicamida	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Tropicamida	Identificação C: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Tropicamida	Aspecro da solução	Em Bulk / Fase Anterior
Tropicamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Tropicamida	Cloretos	Não Detetável
Tropicamida	perda por secagem	Não Detetável
Tropicamida	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Tropicamida	doseamento	Em Produto Acabado
Clioquinol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Clioquinol	solubilidade	Não Detetável
Clioquinol	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Clioquinol	Acidez ou alcalinidade	Não Detetável
Clioquinol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Bulk / Fase Anterior
Clioquinol	halogenetos	Não Detetável
Clioquinol	perda por secagem	Não Detetável
Clioquinol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Clioquinol	doseamento	Em Produto Acabado
Cetoconazol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cetoconazol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cetoconazol	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cetoconazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Cetoconazol	Perda por secagem	Não Detetável
Cetoconazol	cinzas sulfuricas	Não Detetável

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 7/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Cetoconazol	doseamento	Em Produto Acabado
Cetoconazol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cetoconazol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cetoconazol	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cetoconazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Bulk / Fase Anterior
Cetoconazol	Perda por secagem	Não Detetável
Cetoconazol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cetoconazol	doseamento	Não Detetável
Cloridrato de oximetazolina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de oximetazolina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de oximetazolina	Identificação A: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato de oximetazolina	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato de oximetazolina	Aspecto da Solução	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de oximetazolina	Acidez ou alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de oximetazolina	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Cloridrato de oximetazolina	Água	Não Detetável
Cloridrato de oximetazolina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato de oximetazolina	Doseamento	Em Produto Acabado
Flurbiprofeno sódico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Flurbiprofeno sódico	Identificação A: Espectofotometria de Absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Flurbiprofeno sódico	Identificação B: Espectofotometria de absorção de ultravioletas	Em Produto Acabado
Flurbiprofeno sódico	Identificação C: ensaios de sódio	Não Detetável
Flurbiprofeno sódico	Perda por secagem	Não Detetável
Flurbiprofeno sódico	Composto A- limite de Flurbiprofeno	Não Detetável
Flurbiprofeno sódico	doseamento	Em Produto Acabado
Flurbiprofeno sódico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Flurbiprofeno sódico	Identificação A: Espectofotometria de Absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Flurbiprofeno sódico	Identificação B: Espectofotometria de absorção de ultravioletas	Em Produto Acabado
Flurbiprofeno sódico	Identificação C: ensaios de sódio	Não Detetável
Flurbiprofeno sódico	Perda por secagem	Não Detetável
Flurbiprofeno sódico	Composto A- limite de Flurbiprofeno	Não Detetável
Flurbiprofeno sódico	doseamento	Em Produto Acabado
Minoxidil	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Minoxidil	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Minoxidil	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Minoxidil	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Minoxidil	perda por secagem	Não Detetável
Minoxidil	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Minoxidil	doseamento	Em Produto Acabado
Eritromicina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Eritromicina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Eritromicina	Identificação A: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 8/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Eritromicina	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Eritromicina	Tiocianato	Não Detetável
Eritromicina	água	Não Detetável
Eritromicina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Eritromicina	doseamento	Em Produto Acabado
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato de Betaxolol	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	Acidez ou alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Cloridrato de Betaxolol	perda por secagem	Não Detetável
Cloridrato de Betaxolol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato de Betaxolol	doseamento	Em Produto Acabado
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	Identificação B: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato de Betaxolol	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	Acidez ou alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de Betaxolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Cloridrato de Betaxolol	perda por secagem	Não Detetável
Cloridrato de Betaxolol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato de Betaxolol	doseamento	Em Produto Acabado
Dipropionato de Betametasona	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Dipropionato de Betametasona	Solubilidade	Não Detetável
Dipropionato de Betametasona	Identificação B: espectofotometria de absorvancia de infravermelhos	Em Produto Acabado
Dipropionato de Betametasona	perda por secagem	Não Detetável
Dipropionato de Betametasona	doseamento	Em Produto Acabado
Dipropionato de Betametasona	Substâncias aparentadas, HPLC	Não Detetável
Dexametasona sódio fosfato	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Dexametasona sódio fosfato	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Dexametasona sódio fosfato	Identificação A: espectofotometria de infravermelhos	Em Produto Acabado
Dexametasona sódio fosfato	Identificação D:	Não Detetável
Dexametasona sódio fosfato	Aspecto da solução S	Em Bulk / Fase Anterior
Dexametasona sódio fosfato	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Dexametasona sódio fosfato	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Dexametasona sódio fosfato	fosfatos inorganicos	Não Detetável
Dexametasona sódio fosfato	água	Em Bulk / Fase Anterior
Dexametasona sódio fosfato	doseamento	Em Produto Acabado

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 9/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Ofloxacina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Ofloxacina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Ofloxacina	Identificação A: Espectofotometria de infravermelhos	Em Produto Acabado
Ofloxacina	Absorvancia	Não Detetável
Ofloxacina	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Ofloxacina	perda por secagem	Não Detetável
Ofloxacina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Ofloxacina	doseamento	Em Produto Acabado
Ofloxacina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Ofloxacina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Ofloxacina	Identificação A: Espectofotometria de infravermelhos	Em Produto Acabado
Ofloxacina	Absorvancia	Não Detetável
Ofloxacina	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Ofloxacina	perda por secagem	Não Detetável
Ofloxacina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Ofloxacina	doseamento	Em Produto Acabado
Cetorolac trometamol	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cetorolac trometamol	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cetorolac trometamol	Identificação A: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cetorolac trometamol	Aspecto de solução S	Em Bulk / Fase Anterior
Cetorolac trometamol	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Cetorolac trometamol	Absorvancia	Não Detetável
Cetorolac trometamol	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Cetorolac trometamol	perda por secagem	Não Detetável
Cetorolac trometamol	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cetorolac trometamol	doseamento	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de dorzolamida	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de dorzolamida	Identificação A: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	Identificação B	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	Identificação C: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato de dorzolamida	Imureza A: HPLC	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	perda por secagem	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de dorzolamida	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato de dorzolamida	Doseamento	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de dorzolamida	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de dorzolamida	Identificação A: Espectofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	Identificação B	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	Identificação C: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloridrato de dorzolamida	Imureza A: HPLC	Em Produto Acabado

Tabela 4.8 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em API (parte 10/10)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Cloridrato de dorzolamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Cloridrato de dorzolamida	perda por secagem	Em Bulk / Fase Anterior
Cloridrato de dorzolamida	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloridrato de dorzolamida	Doseamento	Em Produto Acabado
Tartarato de Brimonidina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Tartarato de Brimonidina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Tartarato de Brimonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Tartarato de Brimonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Tartarato de Brimonidina	perda por secagem	Não Detetável
Tartarato de Brimonidina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Tartarato de Brimonidina	doseamento	Em Produto Acabado
Tartarato de Brimonidina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Tartarato de Brimonidina	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Tartarato de Brimonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Tartarato de Brimonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Em Produto Acabado
Tartarato de Brimonidina	perda por secagem	Não Detetável
Tartarato de Brimonidina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Tartarato de Brimonidina	doseamento	Em Produto Acabado
Cloranfenicol micronizado	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloranfenicol micronizado	Solubilidade	Não Detetável
Cloranfenicol micronizado	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Cloranfenicol micronizado	Acidez ou alcalinidade	Não Detetável
Cloranfenicol micronizado	substâncias aparentadas	Não Detetável
Cloranfenicol micronizado	Cloretos	Não Detetável
Cloranfenicol micronizado	Perda por secagem	Não Detetável
Cloranfenicol micronizado	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloranfenicol micronizado	doseamento	Em Produto Acabado
Moxifloxacina	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Moxifloxacina	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Moxifloxacina	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Em Produto Acabado
Moxifloxacina	Identificação C: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Moxifloxacina	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Moxifloxacina	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Moxifloxacina	Substâncias aparentadas	Em Produto Acabado
Moxifloxacina	água	Não Detetável
Moxifloxacina	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Moxifloxacina	doseamento	Em Produto Acabado

Ao examinarmos os resultados obtidos, notamos que o ensaio de aspeto demonstra consistentemente uma alta detetabilidade na fase de bulk ou na fase anterior ao processo de fabrico. Isso sugere que este ensaio é particularmente sensível à deteção de irregularidades nas matérias-primas antes

mesmo de serem processadas. A capacidade de detecção precoce proporcionada pelo ensaio de aspeto pode ser crucial para identificar e mitigar potenciais problemas de qualidade logo no início do processo.

Por outro lado, ensaios como o doseamento e a identificação por espectrofotometria de infravermelhos, juntamente com a análise de substâncias aparentadas, apresentam consistentemente detetabilidade elevada no produto acabado. Isso indica que esses ensaios são altamente eficazes na detecção de impurezas e na garantia da qualidade do produto final. A robustez desses ensaios no produto acabado sugere que eles desempenham um papel crucial na verificação da conformidade com os padrões farmacêuticos.

No entanto, é importante notar que ensaios como ponto de fusão, perda por secagem ou cinzas sulfúricas não demonstram detetabilidade significativa ao longo do processo. Isso pode ser atribuído à natureza desses ensaios, que podem não ser adequados para a detecção de impurezas ou variações nas matérias-primas farmacêuticas.

No contexto dos Ingredientes Farmacêuticos Ativos (APIs), essa variação na detetabilidade pode ser explicada pelo fato de que diferentes APIs podem reagir de maneira distinta a ensaios específicos. Além disso, as características intrínsecas de cada API, como solubilidade, estabilidade e reatividade, podem influenciar a eficácia dos ensaios em diferentes etapas do processo de fabrico. Portanto, é fundamental considerar a natureza das matérias-primas e a adequação dos ensaios específicos a fim de estabelecer um plano de análise de risco eficaz.

Em resumo, esta discussão de resultados enfatiza a importância da detecção precoce de problemas nas matérias-primas pode evitar desvios significativos na qualidade do produto final, enquanto ensaios robustos no produto acabado garantem a conformidade com os padrões farmacêuticos

4.2.1.4 Resultados Gerais API

Dado que a caracterização meticulosa dos ensaios desempenha um papel crucial na avaliação dos riscos envolvidos, torna-se imprescindível obter informações precisas sobre as proporções percentuais de cada tipo de matéria em estudo, conforme ilustrado na Figura 4.5. A análise dessas matérias-primas assume um papel agravante na delineação das possíveis ameaças, exigindo uma abordagem minuciosa para alcançar resultados conclusivos. Compreender detalhadamente a composição de cada componente é essencial para uma análise holística e bem fundamentada.

A distribuição dos ensaios revelou que a maioria deles se concentra nas categorias de Identificação (79 testes), Característica (87 testes) e Pureza Geral (87 testes), representando, respectivamente, 20%, 22% e 22% do total de ensaios realizados para as Matérias-Primas API. Por outro lado, as categorias de Composição (44 testes), Pureza Orgânica (47 testes) e Pureza Inorgânica (48 testes) compõem uma parte menor do conjunto, com 11%, 12% e 13%, respectivamente.

Primeiramente, a categoria de Identificação representa um elemento crítico no processo de controlo de qualidade, correspondendo à identificação precisa das substâncias presentes nas matérias-primas. Portanto, a essa categoria reflete a necessidade de garantir a autenticidade e a conformidade dos produtos farmacêuticos.

Em resumo, a distribuição assimétrica de ensaios nas Matérias-Primas API reflete a complexidade da análise de risco em laboratórios farmacêuticos. Cada categoria desempenha um papel distinto na garantia da qualidade e segurança dos produtos finais. Portanto, a distribuição de recursos deve ser cuidadosamente planeada, considerando a relevância de cada categoria para o processo de fabrico farmacêutico. Essa análise auxilia na identificação de áreas de maior risco e na escolha de decisões informadas para otimizar os recursos e garantir a conformidade regulatória.

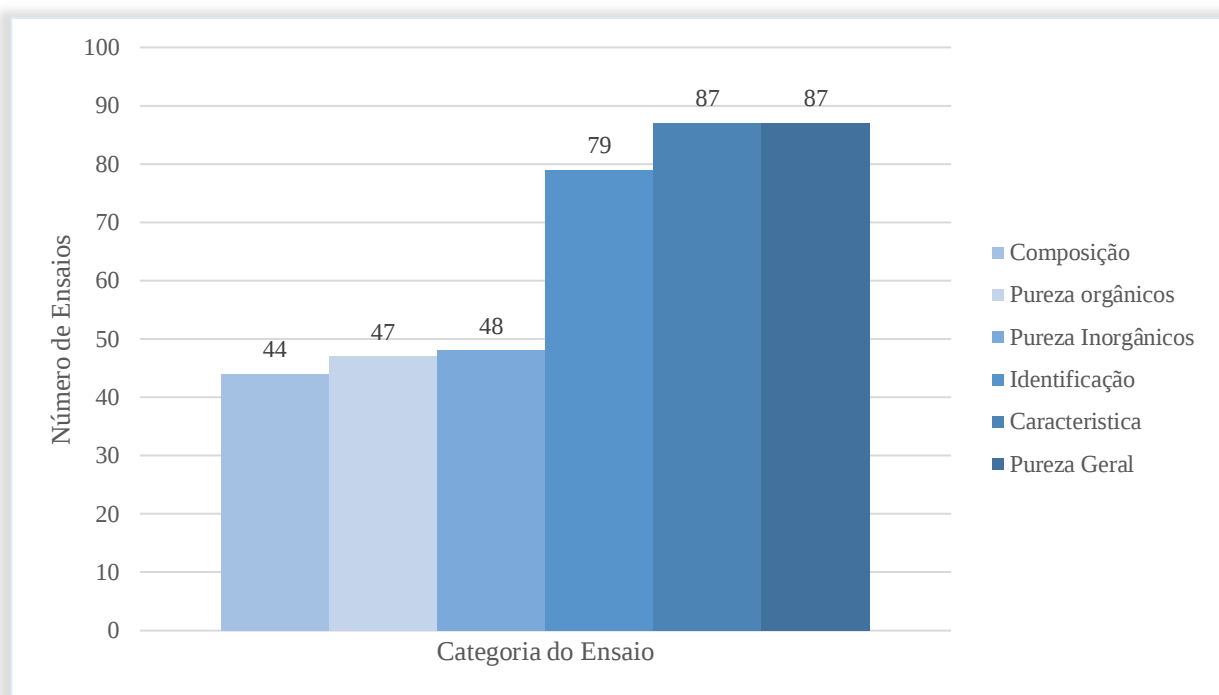


Figura 4.4 - Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes API em Estudo

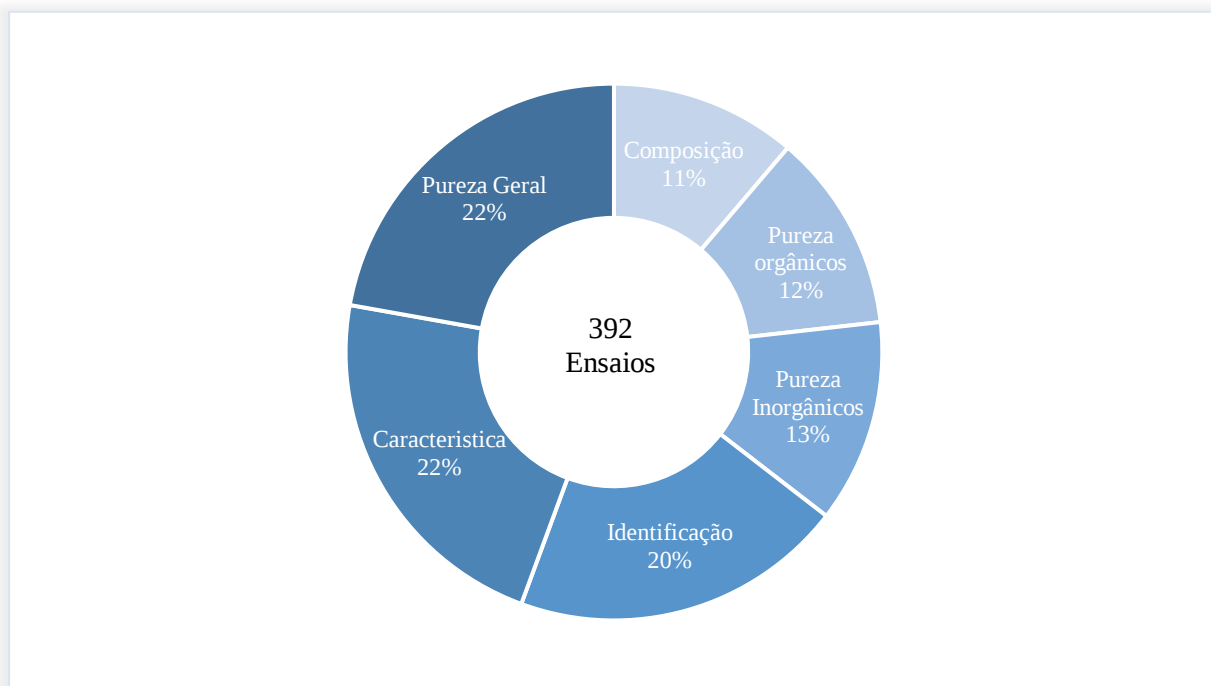


Figura 4.5 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes API em Estudo

Após a minuciosa análise dos diversos estudos conduzidos, tornou-se viável calcular o número de prioridade de risco (RPN) para cada um dos ensaios realizados nas Matérias-Primas API. Em seguida, comparamos esses valores com uma matriz de critérios estabelecidos, permitindo-nos classificar cada ensaio em uma das categorias: redução aceitável, redução não aceitável ou exigência de uma decisão ponderada como é possível observar na Figura 4.6. Essa abordagem estruturada e criteriosa desempenhou um papel fundamental na determinação das estratégias de redução de ensaios.

Os resultados mostram que a maior parte dos ensaios de Composição, Pureza Orgânica, Pureza Inorgânica e Identificação é considerada de "Risco Não Aceitável". Isso indica que a redução desses ensaios pode aumentar o risco de não detetar falhas ou impurezas importantes nos APIs, o que é altamente indesejável em um ambiente farmacêutico. Isso levanta a questão de se a redução de ensaios nestas categorias é justificável, dado o alto risco associado.

Por outro lado, a categoria "Característica" apresenta um número substancial de testes, indicando a importância atribuída à avaliação de características específicas dos APIs. No entanto, a maioria desses ensaios é considerada de "Risco Aceitável", sugerindo que talvez haja espaço para otimização nesta área, reduzindo a quantidade de ensaios sem comprometer controlo de qualidade.

A Pureza Geral também é uma categoria com um grande número de ensaios, mas a maioria deles é classificada como de "Risco Aceitável". Isso indica que a redução de ensaios nessa categoria pode ser mais segura em comparação com as categorias anteriormente mencionadas.

A análise de risco deve ser vista em contexto, fazendo sentido que ensaios de identificação sejam classificados principalmente como "Risco Não Aceitável", pois a identificação precisa dos componentes é fundamental para garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos.

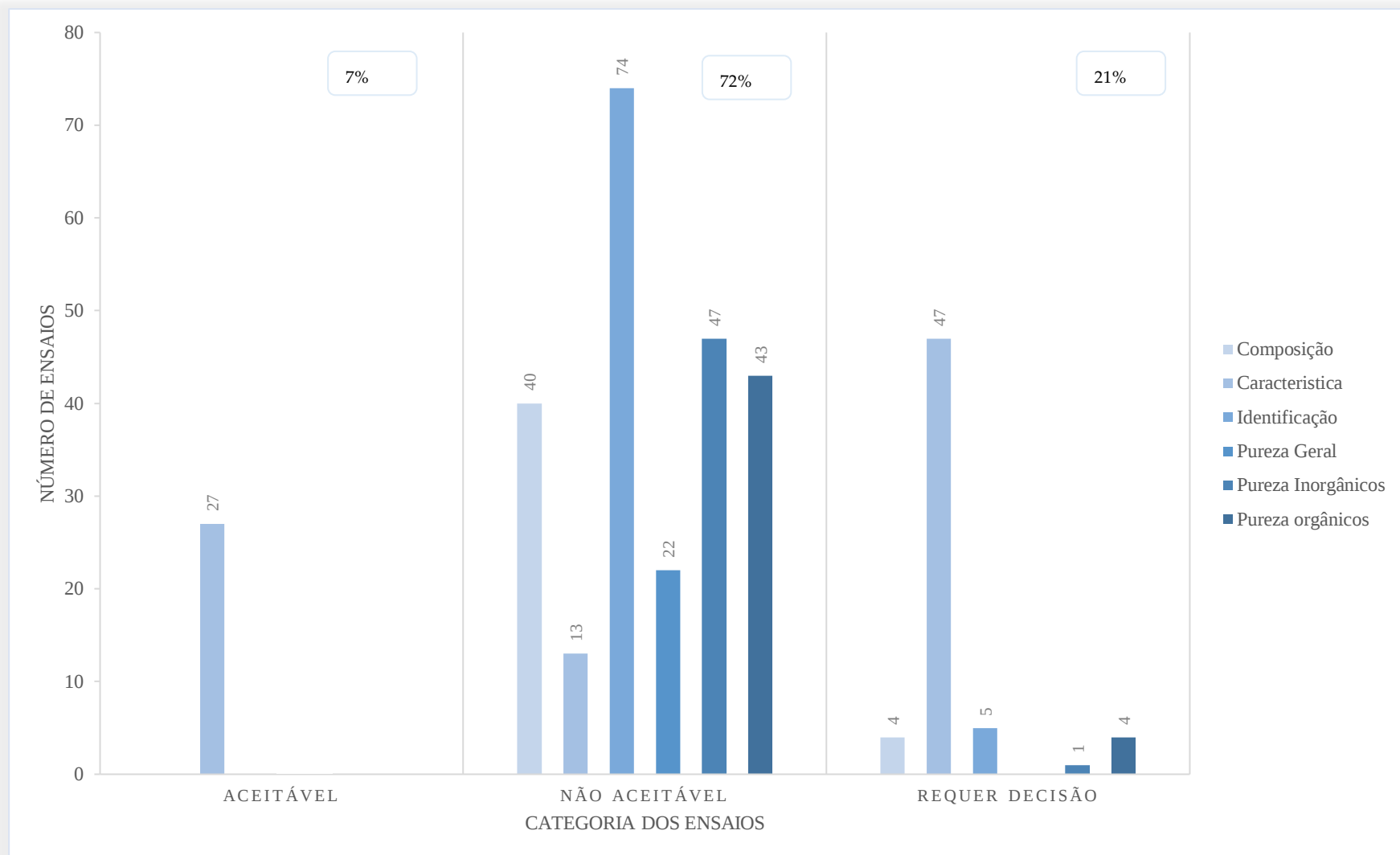


Figura 4.6 - Percentagem e Resultados Gerais Para os Diferentes API em Estudo

4.2.2 Conservante

A avaliação dos conservantes será desmembrada em três categorias principais: ocorrência, severidade e detetabilidade, além de apresentar um resumo geral dos resultados para os conservantes.

4.2.2.1 Ocorrência

A classificação das ocorrências para os conservantes é subdividida em avaliações abrangendo o total de lotes analisados e casos fora de especificação (OOS), qualificação e avaliação de fornecedores, bem como estabilidade e análise estatística.

4.2.2.1.1 Total de Lotes Analisados e OOS

A Tabela 4.9 apresenta Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em conservantes.

Tabela 4.9 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em Conservantes (parte 1/2)

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	total	OOS
Cloreto Benzetônio	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	2	0
Piroctone Olamine	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	3	0
Nipagin	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	4	0
Nipagin Sódico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	19	0
Nipazol não Sódico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	3	0
Nipazol Sódico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	1	0
Cloreto Benzalcônico 50%	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	6	0
Digluconato de Clorohexidina 20%	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Excepto:	3	0

Tabela 4.9 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em Conservantes (parte 2/2)

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	total	OOS
Digluconato de Clorohexidina 20%	Fornecedor 1	pureza orgânicos	Substâncias Aparentadas	2	0
Versatil PC	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	12	0

Na análise dos resultados obtidos ao longo do período de estudo, verificou-se que não foram registadas quaisquer ocorrências de resultados fora de especificação (OOS) para as matérias-primas de Conservantes sob investigação. No entanto, é importante salientar que, durante o período de estudo compreendido entre os anos de 2012 a 2022, nenhuma das MP analisadas atingiu um número mínimo de 20 lotes analisados, uma condição essencial para realizar uma análise estatística robusta.

Numa análise mais detalhada, constatou-se que, das oito MP estudadas, apenas uma delas foi submetida a mais de 10 lotes de análises ao longo desse período. Esse facto constitui uma limitação significativa na avaliação do risco associado à redução de ensaios analíticos para estas MP, uma vez que a insuficiência de dados estatisticamente relevantes compromete a precisão das conclusões a serem tiradas.

A média de apenas seis lotes por MP na avaliação das MP de Conservantes revela a necessidade de uma abordagem mais cautelosa ao se considerar uma redução nos ensaios analíticos. A escassez de dados torna-se evidente e ressalta a importância de uma avaliação abrangente e detalhada do risco envolvido na diminuição da frequência de análises para estas matérias-primas.

É importante notar que, embora não tenham sido identificadas ocorrências de OOS, a falta de dados estatísticos impede uma avaliação completa. Portanto, é imperativo que a tomada de decisão neste contexto seja realizada com base em informações mais robustas, caso contrário, poderá haver implicações não detetadas que afetem a qualidade e a segurança dos produtos farmacêuticos produzidos com essas MP.

4.2.2.1.2 Qualificação e Avaliação do Fabricante/Fornecedor

A Tabela 4.10 apresenta a matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em conservantes

Tabela 4.10 - Matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em Conservantes

Matéria Prima	Fornecedor	Fabricante	Fornecedor	
		Auditorias	Reclamações	Fornecimento doc. Técnico
Cloreto Benzetônio	Fornecedor 1	1	1	1
Piroctone Olamine	Fornecedor 1	1	1	1
Nipagin	Fornecedor 1	1	1	1
Nipagin Sódico	Fornecedor 1	1	1	1
Nipazol não Sódico	Fornecedor 1	1	1	1
Nipazol Sódico	Fornecedor 1	1	1	1
Cloreto Benzalcônico 50%	Fornecedor 1	1	1	1
Digluconato de Clorohexidina 20%	Fornecedor 1	1	1	1
Versatil PC	Fornecedor 1	1	1	1

Notavelmente, quando não há NC ou até 5 NC menores, a avaliação é atribuída uma pontuação baixa de 1, o que sugere um desempenho sólido por parte do fabricante/fornecedor. Isso pode ser resultado de um compromisso com boas práticas de fabrico, rigorosos processos de controlo de qualidade e a conformidade estrita com regulamentos farmacêuticos.

Relativamente às reclamações e fornecimento de documentação técnica, é notável que os conservantes tenham obtido uma avaliação muito satisfatória, refletida na atribuição de uma pontuação baixa de 1. Isso pode indicar uma relação sólida entre o laboratório farmacêutico e os fornecedores de Conservantes, com um histórico positivo de atendimento às expectativas em termos de documentação técnica e resolução de reclamações.

Uma explicação para esse desempenho excecional pode estar relacionada à implementação de um sistema de gestão de qualidade eficaz, onde as reclamações são tratadas de maneira proativa e as documentações técnicas são fornecidas de forma completa e precisa. Além disso, parcerias de longo

prazo e uma comunicação aberta entre o laboratório farmacêutico e os fornecedores podem ter contribuído para essa classificação favorável.

4.2.2.1.3 Estabilidade

A Tabela 4.11 a matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em conservantes.

Tabela 4.11 - Matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em Conservantes

Matéria Prima	Higroscopicidade	Termolabilidade	Oxidabilidade
Cloreto Benzetônio	9	1	11
Piroctone Olamine	11	7	9
Nipagin	9	1	11
Nipagin Sódico	9	1	9
Nipazol não Sódico	9	9	11
Nipazol Sódico	9	9	11
Cloreto Benzalcônico 50%	9	9	11
Digluconato de Clorohexidina 20%	1	9	11
Versatil PC	9	9	11

Em relação à higroscopicidade, observamos uma tendência predominante das matérias-primas em estudo para serem classificadas como "Higroscópicas" ou "Muito Higroscópicas / Sem Informação". Esta alta higroscopicidade pode ser atribuída à capacidade desses conservantes em absorver água do ambiente, o que pode afetar diretamente sua estabilidade ao longo do tempo. No entanto, vale destacar uma exceção notável: o Digluconato de Clorexidina 20%, que exibe uma baixa higroscopicidade (nota 1). Esse comportamento pode estar relacionado à formulação específica deste conservante.

No que diz respeito à oxidabilidade, novamente observamos que a maioria dos conservantes apresenta classificações mais elevadas, principalmente de nota 11. Isso sugere que esses conservantes podem ser mais suscetíveis à oxidação, o que é uma preocupação significativa na indústria farmacêutica, pois a oxidação pode levar à degradação dos produtos e à formação de impurezas indesejadas. A presença de alguns conservantes classificados como "Oxidáveis" (nota 9) indica a necessidade de monitorização rigorosa da estabilidade desses produtos e, possivelmente, a implementação de estratégias de mitigação dos efeitos da oxidação.

No entanto, é interessante notar que, em relação à termolabilidade, observamos uma maior variabilidade nas classificações. Alguns conservantes foram classificados como "Não Termolábeis" (nota 1), enquanto outros foram classificados como "Termolábeis" (nota 9). Essa variabilidade pode ser atribuída à diversidade nas estruturas químicas dos conservantes em estudo, bem como às diferentes faixas de temperatura em que esses conservantes são armazenados e processados.

4.2.2.1.4 Avaliação Estatística

A Tabela 4.12 a matriz de calor para as avaliações estatísticas às matérias primas em conservantes.

Tabela 4.12 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em Conservantes

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio		Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
				Edol	fornecedor				
Cloreto Benzetônio	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Piroctone Olamine	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Nipagin	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Nipagin Sódico	Fornecedor 1	pH		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Nipagin Sódico	Fornecedor 1	Sunstâncias Relacionadas	Imp A	Não Normal	Não Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Nipagin Sódico	Fornecedor 1		Imp Não Especificadas	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Nipagin Sódico	Fornecedor 1		Total de Impurezas	Não Normal	Não Normal	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Nipagin Sódico	Fornecedor 1	água		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Nipagin Sódico	Fornecedor 1	doseamento		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Nipazol não Sódico	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Nipazol Sódico	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cloreto Benzalcônico 50%	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Digluconato de Clorohexidina 20%	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Versatil PC	Fornecedor 1	Todos Os Ensaios		Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Durante a análise dos lotes de matérias-primas, enfrentamos uma limitação crítica em relação à disponibilidade de dados. Notando que havia poucos lotes disponíveis para análise, com uma média de

apenas seis lotes por matéria-prima. Essa limitação teve um impacto significativo na avaliação estatística, uma vez que a maioria dos ensaios realizados nas matérias-primas não permitiu a comparação entre os dados obtidos nos ensaios do laboratório (EDOL) e os dados fornecidos pelo fabricante.

A impossibilidade de realizar testes estatísticos como o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney foi evidente devido à falta de dados suficientes. Isso impediu o cálculo de índice de capacidade de processo (CPK) ou outros indicadores de variação que são cruciais na avaliação de risco. Como resultado, ficamos restritos a analisar a distribuição normal de dados provenientes de apenas cinco ensaios de um total de 113.

É importante acrescentar que essa limitação não é exclusiva das matérias-primas dos conservantes, mas sim uma característica recorrente na análise. Isso deve-se, em parte, à natureza especializada e muitas vezes customizada dessas matérias-primas, que resulta na produção de quantidades limitadas de lotes. Além disso, a conformidade regulatória rigorosa impede a aquisição de grandes volumes de dados de fornecedores externos.

A falta de dados significativos para comparação entre o EDOL e os dados do fornecedor tem implicações importantes para a avaliação de risco. Ela torna mais desafiadora a determinação de diferenças significativas que possam afetar a qualidade e a segurança do produto final.

4.2.2.2 Severidade

A classificação da severidade para os conservantes é subdividida em avaliações abrangendo, a quantidade relativa em produto final, o NOAEL e a classificação do produto final.

4.2.2.2.1 Quantidade Relativa em Produto Final

A Tabela 4.13 a matriz de calor para a quantidade relativa em produto final às matérias primas conservantes.

Tabela 4.13 - Matriz de Calor Quantidade Relativa em Produto Final às Matérias Primas Conservantes

Matéria Prima	Produto Final	Quantidade Relativa em Produto
Cloreto Benzetônio	Edolglau 1/4%	0,01
Piroctone Olamine	Edoltar	0,81
Nipagin	Olidermil Suspensão cutanea 150g	0,18
Nipagin Sódico	Edermil	0,20
Nipazol não Sódico	Olidermil	0,02
Nipazol Sódico	Rodermil 30g	0,09
Cloreto Benzalcônico 50%	Floxedol	0,02
Digluconato de Clorohexidina 20%	Hydrocil Filac	0,01
Versatil PC	Hairlox champo 200ml	1,00

Na análise da quantidade relativa em produto final das matérias-primas no contexto deste estudo, observamos que os resultados apresentam uma consistência notável. Conforme a categorização estabelecida, que varia de 0 a 100%, os valores obtidos demonstram que todas as matérias-primas avaliadas estão concentradas na faixa de 0% a 20%, o que justifica a sua classificação na categoria 1.

Este dado é particularmente relevante quando consideramos a aplicação das matérias-primas em questão, que neste caso são os conservantes. Os conservantes desempenham um papel crucial na indústria farmacêutica, garantindo a integridade e a estabilidade dos produtos finais, bem como a sua segurança para consumo. A concentração relativamente baixa dessas substâncias nas matérias-primas pode ser resultado de práticas rigorosas de formulação e dos estritos regulamentos de segurança e qualidade impostos no setor farmacêutico. Os fabricantes de produtos farmacêuticos muitas vezes procuram minimizar a presença de conservantes, uma vez que seu uso em excesso pode ser prejudicial ou causar reações adversas nos pacientes. Portanto, é plausível que as matérias-primas em análise apresentem concentrações tão baixas dessas substâncias, uma vez que isso pode refletir um cuidadoso equilíbrio entre a preservação da qualidade do produto e a redução de qualquer risco potencial.

Além disso, a categoria 1, que abrange concentrações de 0% a 20%, também pode indicar que as matérias-primas em questão são selecionadas criteriosamente para minimizar a necessidade de conservantes, favorecendo a obtenção de produtos finais mais seguros e de alta qualidade. Isso está alinhado com a tendência atual na indústria farmacêutica de buscar alternativas mais naturais e seguras para a preservação de produtos, sempre com o objetivo de atender aos mais elevados padrões de eficácia e segurança.

4.2.2.2.2 NOAEL

A Tabela 4.14 a matriz de calor para os valores de NOAEL em humanos para as diferentes matérias primas conservantes.

Tabela 4.14 - Matriz de Calor Para os Valores de NOAEL em Humanos Para as Diferentes Matérias Primas em Conservantes

Matéria Prima	Conversão para humano	Conversão para humano * 100
Cloreto Benzetônio	0,31	31,44
Piroctone Olamine	-	-
Nipagin	138,46	13845,87
Nipagin Sódico	138,46	13845,87
Nipazol não Sódico	1,38	138,46
Nipazol Sódico	1,38	138,46
Cloreto Benzalcônico 50%	3,56	356,06
Digluconato de Clorohexidina 20%	5,26	526,14
Versatil PC	96,92	9692,11

Após a conversão dos valores de NOAEL de estudos em animais para valores estimados em humanos, podemos observar que, de forma geral, esses valores situam-se em níveis baixos ou médios. Essa observação é significativa, uma vez que demonstra, em condições normais de exposição a essas matérias-primas, os riscos para a saúde humana são considerados controláveis e baixos. No entanto, é essencial abordar a exceção encontrada no caso da Piroctone Olamina, onde não foi possível encontrar informações disponíveis.

A ausência de dados disponíveis para a Piroctone Olamina é um ponto de destaque na nossa análise. Esta falta de informação pode ser atribuída a várias razões, tais como a escassez de estudos específicos sobre a Piroctone Olamina em humanos, ou a classificação desta substância como tendo um baixo perfil de risco, o que poderia ter levado à ausência de estudos detalhados sobre seus efeitos.

No contexto dos conservantes utilizados em produtos farmacêuticos, é importante reconhecer que a avaliação de risco é um processo complexo e altamente regulamentado. Os valores de NOAEL são uma ferramenta crucial nesse processo, pois representam a dose mais alta de uma substância que não causa efeitos adversos medidos em humanos ou animais em estudos experimentais.

4.2.2.2.3 Classificação do Produto Final

A Tabela 4.15 a matriz de calor para classificação do produto final em conservantes.

Tabela 4.15 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Conservantes (parte 1/3)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	Tempo
Cloreto Benzetônio	Edolglau 1/4%	Colirio	Glaucoma	longo prazo
Piroctone Olamine	Edoltar	Champo Anti-Caspa	Cosméticos	Longo Prazo
Nipagin	Pandermil	Medicamento	Corticóide	Longo Prazo
	Olidermil	Medicamento	Outros produtos de saúde	Longo Prazo
	Quinodermil	Medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo Prazo
	Lassadermil	Medicamento	Outros produtos de saúde	Longo Prazo
	Cloreto de sódio	Medicamento	Cirurgico	Uso Pontual
Nipagin Sódico	Pandermil	medicamento	Corticóide	Médio Prazo
	Tedol	medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo Prazo
	Pandermil	medicamento	Corticóide	Médio Prazo
	rodermil	medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo Prazo
	edoltar	cosmético	Cosméticos	Longo Prazo
	zp dermil	medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo Prazo
Nipazol não Sódico	Pandermil	Medicamento	Corticóide	longo prazo
	Olidermil	Medicamento	Outros Produtos de saúde	longo prazo
	quinodermil	Medicamento	Antibiótico/Antifúngico	longo prazo
	lassadermil	Medicamento	Outros Produtos de saúde	longo prazo

Tabela 4.15 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Conservantes (parte 2/3)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	Tempo
	cloreto de sodio	Medicamento	cirurgico	uso pontual
Nipazol Sódico	Pandermil	medicamento	Corticóide	Médio Prazo
	Tedol	medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo Prazo
	Pandermil	medicamento	Corticóide	Médio Prazo
	rodermil	medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo Prazo
	edoltar	cosmético	Cosméticos	Longo Prazo
	zp dermil	medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo Prazo
Cloreto Benzalcónico 50%	Floxedol	Medicamento	antiinflamatório	Médio prazo
	ELIPA	Medicamento	antiinflamatório	Médio prazo
	Bglau	Medicamento	glaucoma	Longo prazo
	Floxedol	Medicamento	antiinflamatório	Médio prazo
	Ottoflox	Medicamento	antibiótico	Médio prazo
	Ottoflox	Medicamento	antibiótico	Médio prazo
	Dorcil	Medicamento	glaucoma	Longo prazo
	Flokort	Medicamento	antibiótico	Médio prazo
	ottoduo	Medicamento	antibiótico	Médio prazo
	ottoduo	Medicamento	antibiótico	Médio prazo
	zolinol	Medicamento	antialérgico	Médio prazo
	pensolac	Medicamento	antiinflamatório	Longo prazo

Tabela 4.15 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Conservantes (parte 3/3)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	Tempo
	cicloplegicedol 1%	Medicamento	corticóide	uso pontual
	timoglau 0,25%	Medicamento	glaucoma	Longo prazo
	timoglau 0,5%	Medicamento	glaucoma	Longo prazo
	gentocil	Medicamento	antibiótico	Médio prazo
	alerjon	Medicamento	antiinflamatório	uso pontual
	bertocil	Medicamento	glaucoma	Longo prazo
	atropocil	Medicamento	antiinflamatório	uso pontual
	Anestocil	Medicamento	Cirurgico	uso pontual
	clorocil	Medicamento	antibiótico	Médio prazo
Digluconato de Clorohexidina 20%	Hidroclil filac	Dispositivo Médico	Outros produtos de saúde	longo prazo

Na discussão, é notável que as matérias-primas classificadas como conservante apresentam uma distribuição predominante em outras categorias, tais como Antibiótico, Glaucoma, Cosmético e Anti-inflamatório.

Este padrão de distribuição sugere diversas implicações. Primeiramente, observa-se que os tempos de utilização dessas matérias-primas em produtos finais variam, na sua maioria, entre médio e longo prazo. Esta variação temporal pode ser associada às características e necessidades dos diferentes tipos de produtos finais.

No que diz respeito aos produtos cosméticos, é compreensível que sejam relacionados principalmente com o uso a longo prazo. Isso ocorre devido à natureza desses produtos, que são destinados ao cuidado e melhoria da pele e da aparência, geralmente utilizados continuamente ao longo do tempo. Nesse sentido, a inclusão de conservantes nas formulações de cosméticos visa garantir a estabilidade do produto durante a sua utilização prolongada, evitando a contaminação microbiana e a degradação.

No caso das matérias-primas relacionadas ao tratamento de glaucoma, também é possível entender a ligação com o uso a longo prazo. O glaucoma é uma condição ocular crônica que requer tratamento contínuo para controlar a pressão intraocular e prevenir a perda de visão. Portanto, produtos farmacêuticos destinados ao tratamento do glaucoma frequentemente contêm conservantes para garantir a eficácia e a segurança ao longo de um período prolongado de uso.

Por outro lado, os antibióticos associam-se predominantemente ao uso de médio prazo em produtos finais. Isso pode ser explicado pelo fato de que os antibióticos são frequentemente utilizados para o tratamento de infecções agudas e, portanto, o período de administração tende a ser mais curto em comparação com os produtos destinados ao tratamento de condições crônicas, como o glaucoma.

Em resumo, a análise da classificação do produto final revela uma relação complexa entre as matérias-primas de conservante e outras categorias, refletindo a diversidade de produtos farmacêuticos e suas necessidades específicas. A compreensão dessas relações é fundamental para uma avaliação de risco eficaz na redução de ensaios analíticos, pois permite direcionar os esforços de controle de qualidade para as áreas mais críticas, garantindo a segurança e a eficácia dos produtos farmacêuticos.

4.2.2.3 Detetabilidade

A classificação da severidade para o conservante é avaliações através da detetabilidade durante o fabrico

4.2.2.3.1 Detetabilidade durante o fabrico

A Tabela 4.16 a matriz de calor para detetabilidade durante o fabrico em conservante

Tabela 4.16 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Conservantes (parte 1/3)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Cloreto Benzetónio	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloreto Benzetónio	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloreto Benzetónio	Identificação A: ponto de fusão	Em Produto Acabado
Cloreto Benzetónio	Identificação B: TLC	Não Detetável
Cloreto Benzetónio	Identificação C	Não Detetável
Cloreto Benzetónio	Identificação D: reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloreto Benzetónio	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Cloreto Benzetónio	acidez ou alcalinidade	Não Detetável

Tabela 4.16 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Conservantes (parte 2/3)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Cloreto Benzetónio	Perda por secagem	Não Detetável
Cloreto Benzetónio	Cinzas sulfuricas	Não Detetável
Cloreto Benzetónio	doseamento	Em Produto Acabado
Piroctone Olamine	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Piroctone Olamine	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Piroctone Olamine	pH	Não Detetável
Piroctone Olamine	Ponto de Fusão	Não Detetável
Piroctone Olamine	Cinzas sulfuricas	Não Detetável
Nipagin	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin	Identificação A: ponto de fusão	Em Produto Acabado
Nipagin	Identificação B: Espectofotometria de absorção por infravermelhos	Em Produto Acabado
Nipagin	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin	Acidez	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin	Substâncias Aparentadas	Não Detetável
Nipagin	Cinzas sulfuricas	Não Detetável
Nipagin	doseamento	Em Produto Acabado
Nipagin Sódico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin Sódico	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin Sódico	Identificação A: espectofotometria de absorção por infravermelhos	Em Produto Acabado
Nipagin Sódico	Identificação D: Reação (a) de sódio	Em Produto Acabado
Nipagin Sódico	aspecto da solução	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin Sódico	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Nipagin Sódico	Substâncias Relacionadas	Não Detetável
Nipagin Sódico	cloretos	Não Detetável
Nipagin Sódico	sulfatos	Não Detetável
Nipagin Sódico	água	Não Detetável
Nipagin Sódico	doseamento	Em Produto Acabado
Nipazol não Sódico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Nipazol não Sódico	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Nipazol não Sódico	Identificação A: ponto de fusão	Em Produto Acabado
Nipazol não Sódico	Identificação B: Espectofotometria de absorção por infravermelhos	Em Produto Acabado
Nipazol não Sódico	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Nipazol não Sódico	acidez	Em Bulk / Fase Anterior
Nipazol não Sódico	Substâncias Aparentadas	Não Detetável
Nipazol não Sódico	cinzas sulfuricas	Não Detetável
Nipazol não Sódico	doseamento	Em Produto Acabado
Nipazol Sódico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Nipazol Sódico	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior

Tabela 4.16 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Conservantes (parte 3/3)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Nipazol Sódico	Identificação B: Espectofotometria de absorção por infravermelhos	Em Produto Acabado
Nipazol Sódico	Identificação D: Reação (a) de sódio	Em Produto Acabado
Nipazol Sódico	Aspecto da solução	Em Bulk / Fase Anterior
Nipazol Sódico	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Nipazol Sódico	Substâncias Aparentadas	Não Detetável
Nipazol Sódico	cloretos	Não Detetável
Nipazol Sódico	sulfatos	Não Detetável
Nipazol Sódico	água	Não Detetável
Nipazol Sódico	doseamento	Em Produto Acabado
Cloreto Benzalcónico 50%	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cloreto Benzalcónico 50%	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloreto Benzalcónico 50%	Identificação B	Em Produto Acabado
Cloreto Benzalcónico 50%	Identificação E: Reação (a) de cloretos	Não Detetável
Cloreto Benzalcónico 50%	Aspecto da solução	Em Produto Acabado
Cloreto Benzalcónico 50%	acidez ou alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cloreto Benzalcónico 50%	massa molecular relativa	Não Detetável
Cloreto Benzalcónico 50%	impurezas A,B e C	Não Detetável
Cloreto Benzalcónico 50%	cinzas Sulfúricas	Não Detetável
Cloreto Benzalcónico 50%	doseamento	Em Produto Acabado
Digluconato de Clorohexidina 20%	Aspetto	Em Bulk / Fase Anterior
Digluconato de Clorohexidina 20%	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Digluconato de Clorohexidina 20%	Identificação A: Espectofotometria de absorção por infravermelhos	Em Produto Acabado
Digluconato de Clorohexidina 20%	Identificação B: TLC	Em Produto Acabado
Digluconato de Clorohexidina 20%	Densidade relativa	Não Detetável
Digluconato de Clorohexidina 20%	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Digluconato de Clorohexidina 20%	Substâncias Aparentadas	Não Detetável
Digluconato de Clorohexidina 20%	doseamento	Em Produto Acabado
Versatil PC	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Versatil PC	Odor	Não Detetável
Versatil PC	Densidade	Não Detetável
Versatil PC	doseamento: Octane-1,2-diol	Em Produto Acabado

Primeiramente, é notável que o teste de aspeto apresenta consistentemente uma alta detetabilidade na fase de bulk/ fase anterior do processo. Isso sugere que as irregularidades relacionadas à aparência das matérias-primas podem ser identificadas precocemente, possibilitando ações corretivas antes que o processo avance para estágios posteriores. Isso é de extrema importância, pois a detecção precoce de problemas aspeto pode evitar desperdícios de recursos e garantir a integridade das matérias-primas.

No que diz respeito ao doseamento e identificação, observamos que geralmente apresentam uma boa detetabilidade no produto acabado, com uma exceção notável: a identificação por reação de cloretos, que é não detetável. Isso levanta a questão de porque a identificação de cloretos não é possível nesta fase do processo. Pode ser devido à natureza dos cloretos presentes nas matérias-primas, que podem ser menos reativos ou detetáveis no estado final do produto. Essa informação é crucial para ajustar os protocolos analíticos e garantir que a identificação de cloretos seja realizada de maneira mais eficaz, talvez por meio de métodos específicos.

Além disso, é importante notar que os ensaios de ponto de fusão, perda por secagem, cinzas sulfúricas, cloretos, sulfatos e substâncias relacionadas não são geralmente detetáveis durante o processo de fabrico. Isso pode indicar que esses parâmetros são mais relevantes na fase de controlo de qualidade do produto acabado, onde a sua análise pode ser mais precisa e informativa. Entretanto, essa falta de detetabilidade durante o fabrico não deve ser subestimada, pois esses ensaios desempenham um papel crítico na garantia da qualidade do produto final e na conformidade regulatória.

Esses exemplos destacam a importância de adaptar os ensaios analíticos à fase apropriada do processo de fabrico, otimizando assim o uso de recursos e garantindo a detecção eficaz de riscos. É fundamental que a decisão de reduzir os ensaios analíticos seja baseada em uma compreensão sólida das capacidades de detetabilidade em cada fase do processo e que sejam implementadas medidas para mitigar os riscos associados a essa redução. Essa abordagem estratégica pode contribuir significativamente para a eficiência operacional e a qualidade dos produtos farmacêuticos, ao mesmo tempo em que atende às rigorosas exigências regulatórias do setor.

4.2.2.4 Resultados Gerais Conservantes

As Figuras 4.7 e 4.8 apresentam os resultados gerais para a matéria prima conservantes.

Em primeiro lugar, é relevante destacar a predominância dos ensaios relacionados com a "Pureza Geral," que compreende 26% do total de ensaios. Isso sugere uma ênfase significativa na avaliação da qualidade global dos conservantes nas matérias-primas. Esta abordagem é de grande importância, visto

que a pureza geral é um fator crítico para garantir que os conservantes não contenham impurezas que possam comprometer a eficácia e a segurança dos produtos farmacêuticos finais.

Outra categoria de ensaios que merece destaque é a "Característica," representando 23% do total. Estes ensaios são fundamentais para verificar se as matérias-primas conservantes atendem às especificações de qualidade estabelecidas, incluindo características físicas e químicas específicas. Isso garante que os conservantes não apenas estejam puros, mas também possuam as propriedades necessárias para desempenhar a sua função eficazmente nos produtos finais.

A "Identificação," com 20% dos ensaios, é uma categoria que demonstra o foco na verificação precisa da identidade dos conservantes utilizados. Isso é essencial para evitar qualquer confusão ou substituição acidental de conservantes durante os processos de fabrico, o que poderia ter sérias implicações na qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos.

A distribuição dos ensaios também mostra uma considerável atenção à "Pureza Inorgânica" (12%), "Composição" (11%), e "Pureza Orgânica" (8%). A avaliação da pureza é um aspecto crítico na análise de conservantes, uma vez que impurezas indesejadas podem afetar a estabilidade dos produtos farmacêuticos e a saúde dos pacientes. A preocupação com a composição e a presença de impurezas orgânicas e inorgânicas indica uma abordagem abrangente para garantir que os conservantes atendam aos padrões de qualidade exigidos.

É importante notar que a distribuição dos ensaios reflete uma estratégia de análise de risco equilibrada. Concentrar a maioria dos ensaios na "Pureza Geral" e na "Característica" demonstra uma abordagem proativa para garantir a qualidade dos conservantes, enquanto os ensaios relacionados com "Identificação" asseguram a autenticidade das matérias-primas.

Em resumo, a distribuição dos ensaios analíticos nos conservantes das matérias-primas do laboratório farmacêutico é representativa de uma abordagem abrangente para a garantia de qualidade. Isso envolve não apenas a avaliação da pureza, mas também a verificação da identidade, características específicas e a qualidade global. Essa estratégia contribui para a produção de produtos farmacêuticos seguros e eficazes, alinhando-se com os rigorosos padrões de qualidade exigidos na indústria farmacêutica.

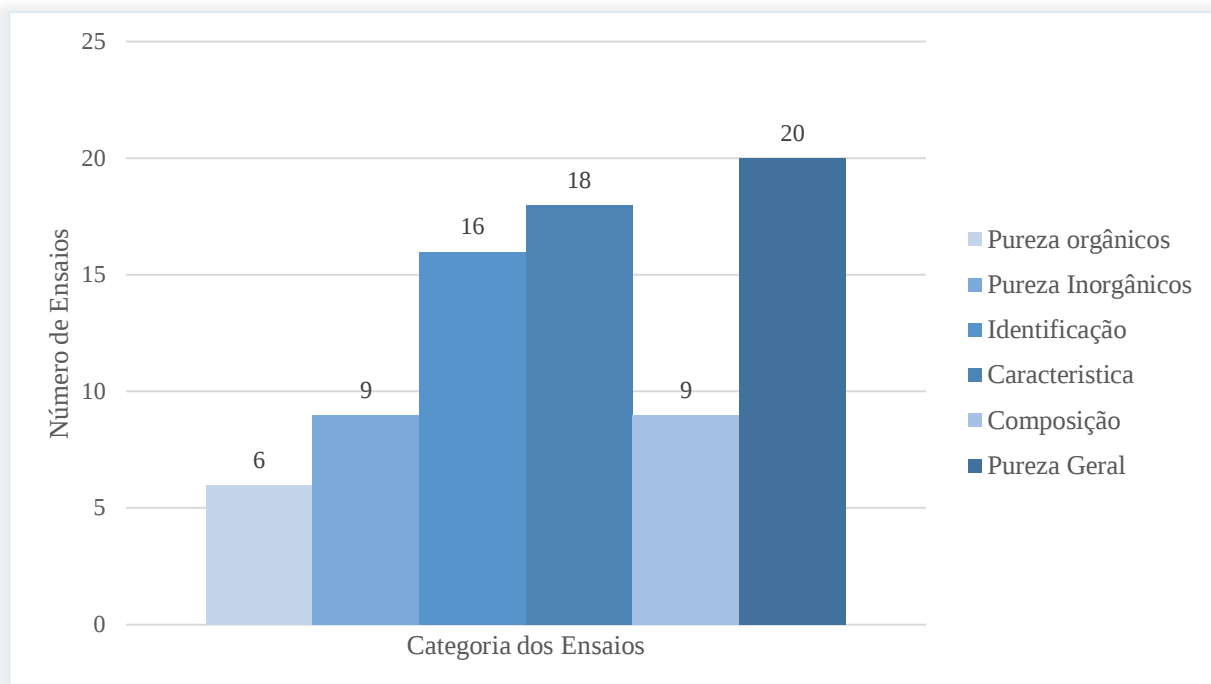


Figura 4.7 - Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Conservantes em Estudo

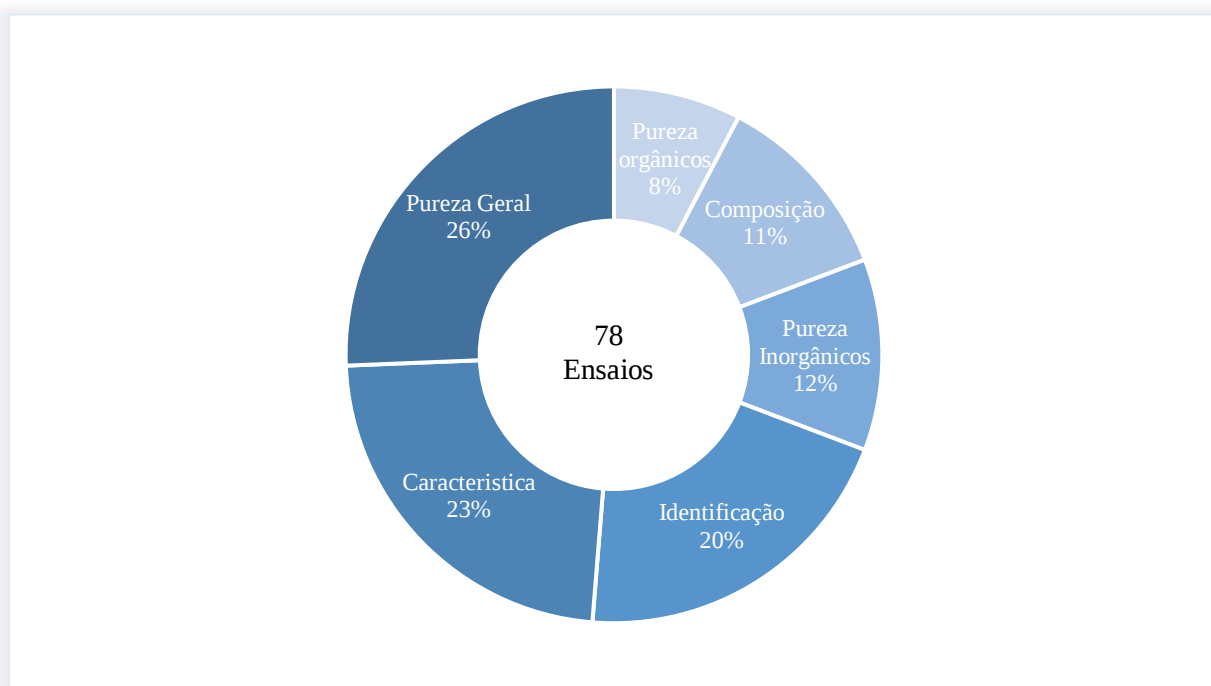


Figura 4.8 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Conservantes em Estudo

Quanto à Figura 4.9 primeiramente, é notável que a categoria Característica apresenta um risco aceitável e, ao mesmo tempo, requer decisões adicionais. Isso pode ser indicativo de que, embora os ensaios nesta categoria não representem um risco significativo isoladamente, a sua contribuição coletiva para a avaliação do conservante é relevante. Portanto, medidas adicionais podem ser necessárias para avaliar completamente a qualidade das matérias-primas em relação às características específicas do conservante.

Por outro lado, os ensaios de Identificação destacam-se como de alto risco, com a maioria sendo considerada não aceitável. Isso sugere que a identificação do conservante nas matérias-primas é crítica para garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. A alta proporção de ensaios não aceitáveis nesta categoria pode indicar a necessidade de manter ou até mesmo aumentar a frequência de análises de identificação para garantir a qualidade e a conformidade regulatória.

Quando avaliamos a lógica por trás desses resultados, torna-se claro que cada categoria de ensaios desempenha um papel específico na avaliação do conservante. Por exemplo, a Pureza Orgânica e a Pureza Inorgânica são críticas para determinar a integridade química do conservante, enquanto a Identificação é fundamental para confirmar a presença do conservante correto. Portanto, faz sentido que essas categorias tenham uma alta representação entre os ensaios de alto risco.

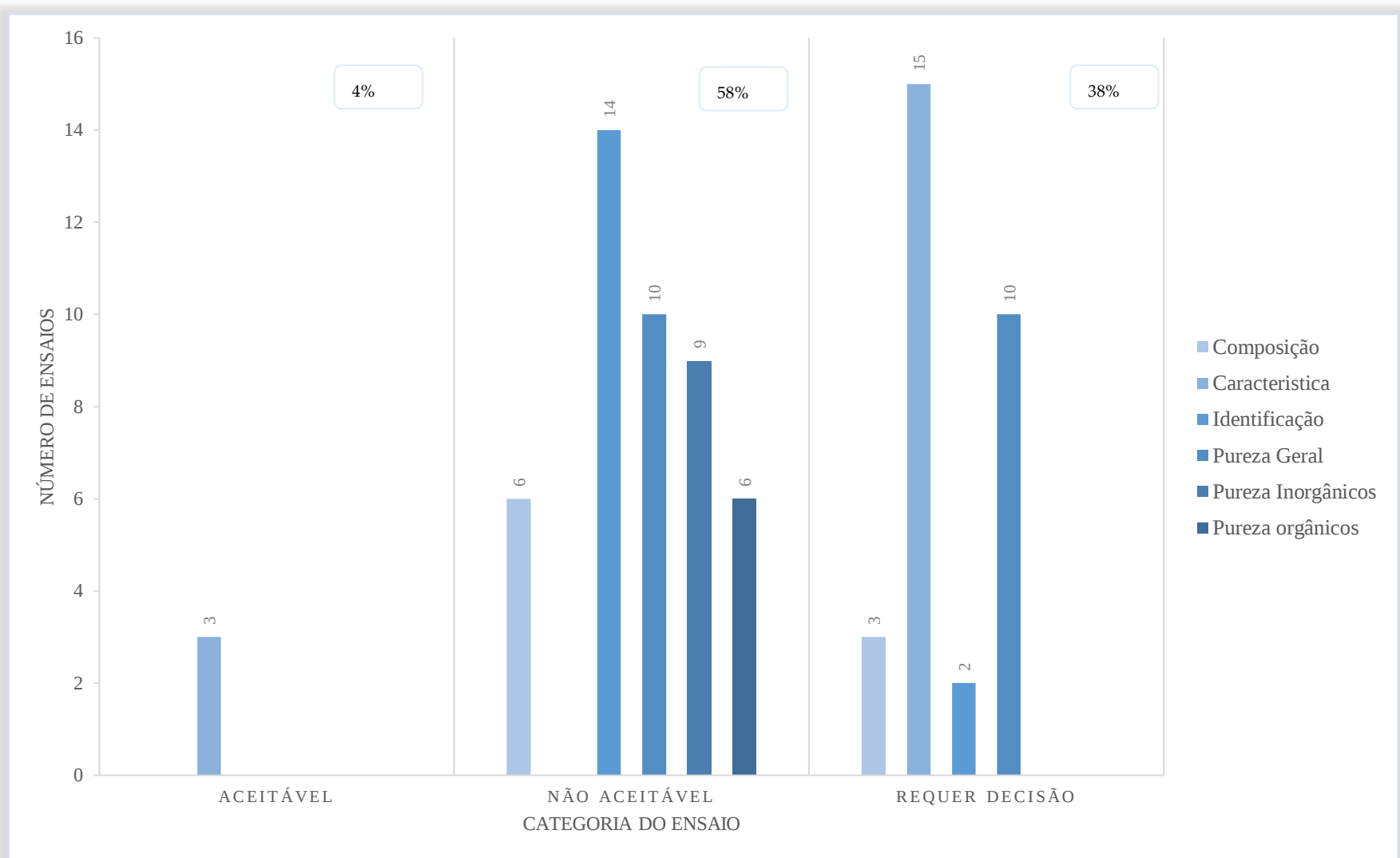


Figura 4.9 - Percentagem e Resultados Gerais Para os Diferentes Conservantes em Estudo

4.2.3 Excipiente

A avaliação dos excipientes será desmembrada em três categorias principais: ocorrência, severidade e detetabilidade, além de apresentar um resumo geral dos resultados para os excipientes.

4.2.3.1 Ocorrência

A classificação das ocorrências para os excipientes é subdividida em avaliações abrangendo o total de lotes analisados e casos fora de especificação (OOS), qualificação e avaliação de fornecedores, bem como estabilidade e análise estatística.

4.2.3.1.1 Total de Lotes Analisados e OOS

A Tabela 4.17 apresenta Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em excipientes.

Tabela 4.17 - Matriz de calor para o número Total de Lotes Analisados e de OOS's em Excipientes

Matéria Prima	Fornecedor	Tipo de teste	Ensaio	Total	OOS
Acetato de Sódio Anidro	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	4	0
Ácido Bórico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	26	0
Ácido Clorídrico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	20	0
Álcool Etilico 96%	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	91	0
Cetiol V	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	125	0
Álcool Isopropílico	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	21	0
Vaselina Branca	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	30	0
Tego Care 450	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	29	0
Cutina GMS	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios	20	0
ABIL 350	Fornecedor 1	Característica	Todos Os Ensaios, Exceto:	60	0
ABIL 350	Fornecedor 1	Identificação	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	58	0
ABIL 350	Fornecedor 1	Identificação	Identificação D	54	0
ABIL 350	Fornecedor 2	Característica	Todos Os Ensaios	9	0

Como é possível observar pela Tabela 4.17, no decurso dos anos abrangidos pelo presente estudo (2012 a 2022), é notório que a maioria das matérias primas de Excipientes submetidas à análise apresentou uma base de dados robusta, com um mínimo de 20 lotes analisados. Contudo, é importante destacar duas exceções. Tal discrepância não deve ter um impacto significativo na análise estatística dessas matérias primas, visto que a média de 38 lotes por MP na avaliação dos Excipientes é, de facto, um indicador sólido da consistência dos dados.

Este fato reveste-se de relevância particular no contexto de um laboratório farmacêutico, uma vez que a variabilidade intrínseca das matérias primas pode ter implicações diretas na qualidade do produto final. A abundância de dados disponíveis para a maioria das matérias primas permite uma análise estatística mais robusta, o que pode contribuir para uma avaliação de risco mais precisa e informada.

Além disso, é digno de nota que, ao longo do período de estudo, não foi registado nenhum caso de Resultado Fora de Especificação (OOS) em qualquer das matérias primas analisadas. Este resultado é de particular relevância, uma vez que as matérias primas de Excipientes desempenham um papel crucial na formulação de medicamentos e, qualquer desvio nas especificações poderia ter sérias implicações na segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos.

Assim, a análise de risco em relação à redução de ensaios analíticos em matérias primas de Excipientes revela-se uma abordagem viável, especialmente considerando a robustez dos dados disponíveis e a ausência de casos OOS. No entanto, é fundamental considerar as particularidades de cada matéria prima, incluindo o número de lotes analisados, ao implementar qualquer estratégia de otimização de ensaios analíticos, de modo a garantir que os padrões de qualidade e segurança sejam sempre mantidos no mais alto nível possível.

4.2.3.1.2 Qualificação e Avaliação do Fabricante/Fornecedor

A Tabela 4.18 apresenta a matriz de calor para a qualificação e avaliação do fabricante e fornecedor em excipientes

Tabela 4.18 - Matriz de Calor Para a Qualificação e Avaliação do Fabricante e Fornecedor em Excipientes

Matéria Prima	Fornecedor	Fabricante	Fornecedor	
		Auditorias	Reclamações	Fornecimento doc. Técnico
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Fornecedor 1	1	1	1
Ácido Bórico	Fornecedor 1	1	1	1
Ácido Clorídrico	Fornecedor 1	1	1	1
Álcool Etilico 96%	Fornecedor 1	1	1	1
Cetiol V	Fornecedor 1	1	1	1
Álcool Isopropílico	Fornecedor 1	1	1	1
Vaselina Branca	Fornecedor 1	1	1	1
Tego Care 450	Fornecedor 1	1	1	1
Cutina GMS	Fornecedor 1	1	1	1
ABIL 350	Fornecedor 1	1	1	1
ABIL 350	Fornecedor 2	1	1	1

Na análise da "Qualificação e Avaliação do Fabricante/Fornecedor" no contexto deste estudo, observamos que dois principais fatores desempenham um papel crucial na avaliação dos fornecedores de matérias-primas em um laboratório farmacêutico: auditorias e reclamações, bem como o fornecimento de documentação técnica. Estes critérios fornecem insights valiosos sobre a confiabilidade e a qualidade dos fornecedores, elementos essenciais na garantia da integridade dos produtos farmacêuticos.

No que diz respeito às auditorias, percebemos que a maioria dos fornecedores de excipientes e matérias-primas avaliados demonstrou um desempenho satisfatório. É interessante notar que, mesmo com a ocorrência de até 5 não conformidades menores, a pontuação atribuída foi relativamente baixa (1). No entanto, quando o número de não conformidades menores aumentou para além desse limite, ocorreu um aumento significativo na pontuação atribuída, refletindo um aumento na preocupação com a conformidade do fornecedor. Isso sugere que o laboratório farmacêutico prioriza fortemente a manutenção de padrões rigorosos, promovendo auditorias frequentes para garantir o cumprimento das diretrizes regulatórias.

Um fator interessante a ser considerado é o porquê dos fornecedores de excipientes terem apresentado consistentemente um desempenho muito satisfatório em auditorias. Isso pode ser atribuído à natureza dos excipientes em si, que geralmente consistem em substâncias auxiliares, como aglutinantes ou lubrificantes, que têm menos probabilidade de conter impurezas críticas em comparação com os ingredientes ativos. Além disso, os fabricantes de excipientes frequentemente operam em conformidade estrita com as normas da indústria farmacêutica, dada a sua importância para a formulação de medicamentos.

No entanto, quando analisamos o quesito "Reclamações e Fornecimento de Documentação Técnica", notamos que, tanto para excipientes quanto para outras matérias-primas, a satisfação é geralmente alta. Essa alta satisfação pode estar relacionada ao cumprimento eficaz dos fornecedores no que diz respeito ao fornecimento de documentação técnica abrangente, que é fundamental para a conformidade regulatória. Além disso, a baixa ocorrência de reclamações sugere que os produtos entregues estão de acordo com as especificações e requisitos estabelecidos pelo laboratório farmacêutico.

É importante ressaltar que, em casos de insatisfação, a pontuação atribuída é significativamente alta (7 ou 11), refletindo a importância atribuída à resolução eficaz de reclamações e ao fornecimento de documentação técnica precisa. Isso sugere que o laboratório farmacêutico está atento à comunicação aberta com os fornecedores e à resolução rápida de problemas, o que é vital para garantir a continuidade das operações de produção.

Em resumo, a análise da "Qualificação e Avaliação do Fabricante/Fornecedor" revela que os fornecedores de excipientes tendem a apresentar desempenho muito satisfatório, possivelmente devido à natureza de seus produtos e às regulamentações estritas a que estão sujeitos. Além disso, a alta satisfação em relação às reclamações e à documentação técnica destaca o compromisso do laboratório farmacêutico.

4.2.3.1.3 Estabilidade

A Tabela 4.19 a matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em excipientes.

Tabela 4.19 - Matriz de Calor Para a Estabilidade das Matérias Primas em Excipientes

Matéria Prima	Higroscopicidade	Termolabilidade	Oxidabilidade
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	9	1	9
Ácido Bórico	9	1	1
Ácido Clorídrico	1	9	9
Álcool Etilico 96%	9	9	11
Cetiol V	1	1	1
Álcool Isopropílico	11	1	1
Vaselina Branca	1	1	1
Tego Care 450	1	9	11
Cutina GMS	9	9	1
ABIL 350	1	9	9
ABIL 350	1	9	9

No nosso estudo, observamos que a maioria dos excipientes analisados apresentou uma classificação de higroscopicidade de 1 (não higroscópico) ou 9 (altamente higroscópico). Isso indica que a maioria desses excipientes tem uma baixa tendência a absorver humidade ou, pelo contrário, são altamente sensíveis à humidade ambiental. Essa informação é crucial para a indústria farmacêutica, pois pode influenciar as condições de armazenamento e embalagem dos produtos finais.

No entanto, é interessante destacar algumas exceções, como o álcool isopropílico, que foi classificado como 11 (muito higroscópico / sem informação) em nossa análise. Isso pode indicar que o álcool isopropílico deve ser manuseado e armazenado com cuidado extra para evitar a absorção de umidade. O álcool etílico a 96% também apresentou uma classificação elevada de higroscopicidade (11), o que sugere a necessidade de precauções similares.

Em relação à oxidabilidade, observamos uma tendência semelhante. A maioria dos excipientes obteve classificações de 1 (não oxidável) ou 9 (altamente oxidável), o que implica que a maioria desses

materiais é suscetível a processos de oxidação. Isso é relevante para a indústria farmacêutica, pois a oxidação pode comprometer a estabilidade e a segurança dos produtos. O Tego Care 450 destacou-se com uma classificação de 11 na oxidabilidade, indicando uma alta sensibilidade a processos oxidativos. Isso pode exigir estratégias específicas de formulação e embalagem para produtos que contenham esse excipiente.

Quanto à termolabilidade, notamos uma variação nas classificações, com a maioria dos excipientes classificados como 1 (não termolável) e alguns como 9 (termolável). A termolabilidade é importante, pois a exposição a altas temperaturas pode afetar a estabilidade dos produtos farmacêuticos. No entanto, é importante ressaltar que a maior parte dos excipientes parece ser resistente a altas temperaturas, o que é uma característica desejável em formulações farmacêuticas.

Em resumo, os resultados desta análise de risco indicam que a higroscopicidade e a oxidabilidade são características críticas a serem consideradas. A termolabilidade também desempenha um papel importante, mas, em geral, os excipientes parecem ser resistentes a altas temperaturas. Essas informações são fundamentais para garantir a qualidade e a estabilidade dos produtos farmacêuticos ao longo do tempo e em diferentes condições de armazenamento. Portanto, a seleção criteriosa de excipientes com base nessas características é essencial para o sucesso da indústria farmacêutica.

4.2.3.1.4 Avaliação Estatística

A Tabela 4.20 a matriz de calor para as avaliações estatísticas às matérias primas em excipientes.

Tabela 4.20 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em Excipientes (parte 1/4)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
			Edol	fornecedor				
Acetato de Sódio Anidro	Fornecedor 1	pH	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Acetato de Sódio Anidro	Fornecedor 1	Perda por secagem	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.20 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em Excipientes (parte 2/4)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
			Edol	fornecedor				
Acetato de Sódio Anidro	Fornecedor 1	doseamento	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Ácido Bórico	Fornecedor 1	pH	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Ácido Bórico	Fornecedor 1	doseamento	Normal	Não Normal	0,86	N.A.	N.A.	Ocorre
Ácido Clorídrico	Fornecedor 1	Densidade relativa	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Ácido Clorídrico	Fornecedor 1	resíduos por evaporação	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Ácido Clorídrico	Fornecedor 1	doseamento	Normal	Não Normal	0,61	N.A.	N.A.	Ocorre
Álcool Etilico 96%	Fornecedor 1	Identificação A: densidade relativa	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Álcool Etilico 96%	Fornecedor 1	resíduos por evaporação	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	Ocorre
Cetiol V	Fornecedor 1	Identificação A: densidade relativa	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetiol V	Fornecedor 1	Identificação B: Valor de Saponificação	Normal	Não Normal	0,59	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetiol V	Fornecedor 1	índice de acidez	Normal	Não Normal	1,09	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetiol V	Fornecedor 1	índice de peróxido	Normal	Não Normal	0,69	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetiol V	Fornecedor 1	índice de iodo	Normal	Não Normal	0,72	N.A.	N.A.	Ocorre
Cetiol V	Fornecedor 1	água	Normal	Não Normal	0,74	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.20 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em Excipientes (parte 3/4)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
			Edol	fornecedor				
Cetiol V	Fornecedor 1	cinzas totais	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
Álcool Isopropílico	Fornecedor 1	Identificação A: Densidade Relativa	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Álcool Isopropílico	Fornecedor 1	Substâncias Não Volatéis	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.
Álcool Isopropílico	Fornecedor 1	água	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Vaselina Branca	Fornecedor 1	cinzas Sulfuticas	Normal	Não Normal	0,65	N.A.	N.A.	Ocorre
Tego Care 450	Fornecedor 1	Ponto de fusão	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Tego Care 450	Fornecedor 1	índice de saponificação	Normal	Não Normal	0,73	N.A.	N.A.	Ocorre
Tego Care 450	Fornecedor 1	água	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Cutina GMS	Fornecedor 1	Identificação A: ponto de fusão	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Há Diferença Significativa	N.A.
Cutina GMS	Fornecedor 1	índice de acidez	Normal	Normal	1,07	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Cutina GMS	Fornecedor 1	índice de iodo	Normal	Normal	1,22	Há Diferença Significativa	N.A.	N.A.
Cutina GMS	Fornecedor 1	índice de saponificação	Normal	Não Normal	0,68	N.A.	N.A.	Ocorre
Cutina GMS	Fornecedor 1	cinzas totais	Normal	Não Normal	0,56	N.A.	N.A.	Ocorre
ABIL 350	Fornecedor 1	Identificação A:	Normal	Não Normal	0,64	N.A.	N.A.	Ocorre

Tabela 4.20 - Matriz de Calor Para as Avaliações Estatísticas às Matérias Primas em Excipientes (parte 4/4)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Distribuição		CPK	Teste T	Teste U	menos...
			Edol	fornecedor				
		Viscosidade a 25°C						
ABIL 350	Fornecedor 1	Matéria Volátil	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	Não Há Diferença Significativa	N.A.
ABIL 350	Fornecedor 2	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre
ABIL 350	Fornecedor 2	Matéria Volátil	Não Normal	Não Normal	N.A.	N.A.	N.A.	Ocorre

Para determinar a existência de diferenças significativas entre os conjuntos de dados, foi realizado o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados. Uma vez que, havia dados suficientes disponíveis para a aplicação desses testes estatísticos, o que nos permitiu concluir que a maioria das matérias-primas não apresentava diferenças estatisticamente significativas entre os valores do EDOL e os fornecidos pelos fornecedores. Esse resultado é crucial, pois demonstra que as informações obtidas internamente estão em conformidade com as informações fornecidas pelos fornecedores, o que fortalece a confiabilidade dos nossos processos de análise.

Além disso, procedemos ao cálculo do índice de capacidade do processo (CPK) para a maioria das matérias-primas. O CPK é uma medida que avalia a capacidade do processo de produção em relação às especificações definidas. Um CPK abaixo de 1 indica que o processo não atende adequadamente às especificações, enquanto um CPK acima de 1,33 indica um processo robusto e capaz de produzir produtos dentro das especificações de forma consistente.

É importante notar que, para excipientes, as diferenças entre os dados do EDOL e dos fornecedores podem ser atribuídas a uma variedade de fatores, como variações na origem da matéria-prima, processos de fabricação diferentes e métodos de análise distintos. Essas discrepâncias podem não necessariamente refletir em problemas de qualidade, mas sim em diferenças nos procedimentos de avaliação. No entanto, é crucial monitorizar de perto essas variações e trabalhar em estreita colaboração com os fornecedores para garantir que as matérias-primas atendam consistentemente aos padrões de qualidade exigidos.

Em resumo, a análise estatística das matérias-primas dos excipientes demonstrou que, apesar das diferenças observadas entre os dados do EDOL e dos fornecedores, a maioria das matérias-primas mantém níveis de qualidade aceitáveis. No entanto, a baixa pontuação de CPK sugere a necessidade de melhorias nos processos de produção e na gestão de fornecedores para garantir a conformidade com as especificações e a qualidade contínua de nossos produtos farmacêuticos.

4.2.3.2 Severidade

A classificação da severidade para os excipientes é subdividida em avaliações abrangendo, a quantidade relativa em produto final e a classificação do produto final.

4.2.3.2.1 Quantidade Relativa em Produto Final

A Tabela 4.21 a matriz de calor para a quantidade relativa em produto final às matérias primas excipientes.

Tabela 4.21 - Matriz de Calor Quantidade Relativa em Produto Final às Matérias Primas em Excipientes

Matéria Prima	Produto Final	Quantidade Relativa em Produto
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	HIDROFILAC 10 ML	0,39
Ácido Bórico	CLORETO DE SÓDIO	1,20
Ácido Clorídrico	TROPICIL TOP 1%	0,50
Álcool Etilico 96%	TEDOL SOL 100ML	30,00
Cetiol V	ZP DERMIL	14,92
ABIL 350	ATL Creme Hidratante Boiao 1000ML	5,00
Álcool Isopropílico	PSODERMIL	60,00
Vaselina Branca	Psodermil	96,94
Tego Care 450	ATL	3,00
Cutina GMS	Pandermil	10,00

Na análise da quantidade relativa em produto final para as diferentes matérias-primas avaliadas neste estudo, podemos observar que a maioria delas se encontra na faixa de até 20%. Esta faixa de 0 a 20% foi associada a uma classificação de 3, indicando um baixo impacto na qualidade do produto final. No entanto, é importante notar que existem exceções a essa tendência geral.

A observação de que a maioria das matérias-primas se encontra na faixa de até 20% pode ser explicada pelo fato de que muitas delas são utilizadas em pequenas quantidades como excipientes.

Excipientes são ingredientes que não têm um efeito terapêutico direto, mas desempenham um papel crucial na formulação, contribuindo para a estabilidade, a solubilidade e a liberação controlada do medicamento. Portanto, é comum que a maioria dos excipientes seja usado em quantidades relativamente baixas, enquanto os ingredientes ativos geralmente compõem a maior parte da formulação.

Em resumo, a análise da quantidade relativa em produto final revela uma tendência predominante de matérias-primas em concentrações baixas na formulação farmacêutica, refletindo a natureza dos excipientes. No entanto, as exceções observadas, como o caso do álcool isopropílico e da vaselina branca, ressaltam a importância de avaliar individualmente cada matéria-prima quanto ao seu impacto na qualidade do produto final e considerar ajustes nas formulações, quando necessário, para garantir a eficácia e a segurança dos medicamentos produzidos.

4.2.3.2.2 Classificação do Produto Final

A Tabela 4.22 a matriz de calor para classificação do produto final em excipientes.

Tabela 4.22 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Excipientes (parte 1/3)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	Tempo
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	HIDROCIL FILAC - COLIRIO	Dispositivo médico	Outros Produtos de saúde	Médio prazo
Ácido Bórico	CICLOPLEGICEDOL 1%	Medicamento	Cirurgico	Uso Pontual
	TROPICIL TOP 0,5%	Medicamento	Cirurgico	Uso Pontual
	TROPICIL TOP 1%	Medicamento	Cirurgico	Uso Pontual
	CLOROCIL	Medicamento	Antibiótico	Médio Prazo
	SODIUM CHLORIDE	Medicamento	Cirurgico	Uso Pontual
	CLOROCIL	Medicamento	Antibiótico	Médio Prazo
Ácido Clorídrico	Tedol	Medicamento	corticóide	longo prazo
	Tedol	Medicamento	corticóide	longo prazo
	tropicil	Medicamento	Cirurgico	uso pontual
	tropicil	Medicamento	Cirurgico	uso pontual

Tabela 4.22 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Excipientes (parte 2/3)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	Tempo
Álcool Etilico 96%	TEDOL	Medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo prazo
	CLINAC	Medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Médio prazo
	MINOX 5	Medicamento	Outros Produtos de Saúde	Longo prazo
	MINOX 2	Medicamento	Outros Produtos de Saúde	Longo prazo
Cetiol V	Pandermil	Medicamento	corticóide	Médio Prazo
	ATL	Cosmético	cosméticos	longo prazo
	ZP dermil	Medicamento	Antibiótico/Antifúngico	longo prazo
Álcool Isopropílico	Tedol	Medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo prazo
	clinac	Medicamento	Antibiótico/Antifúngico	Longo prazo
	minox 5	Medicamento	Outros Produtos de saúde	Longo prazo
	minox 2	Medicamento	Outros Produtos de saúde	Longo prazo
	psodermil	Medicamento	Corticóide	Longo prazo
Vaselina Branca	Pandermil Pomada	Medicamento	corticóide	médio prazo
	Meocil Pomada	Medicamento	antibiótico	médio prazo
	Predniocil Pomada	Medicamento	corticóide	médio prazo
	Gentocil Pomada	Medicamento	antibiótico	médio prazo
	ATL Hidratante	creme hidratante	Cosméticos	Longo Prazo
	Psodermil Pomada	Medicamento	antiinflamatório	médio prazo
	Quinodermil Pomada	Medicamento	antibiótico	médio prazo
	Lassadermil Pomada	Medicamento	Outros Produtos de Saúde	médio prazo
	Clorocil Pomada	Medicamento	antibiótico	médio prazo
	Terricil Pomada	Medicamento	antibiótico	médio prazo

Tabela 4.22 - Matriz de Calor Para Classificação do Produto Final em Excipientes (parte 3/3)

Matéria Prima	Produto Final	Medicamentoso/ Não Medicamentoso	Categoria do Medicamento	Tempo
Tego Care 450	ATL	Cosmético	Cosméticos	Longo Prazo
Cutina GMS	Pandermil	Medicamento	corticóide	Médio prazo
	ATL	Cosmético	Cosméticos	Longo Prazo
ABIL 350	ATL Baby Creme Hidratante	Cosmético	Cosméticos	Longo Prazo
	ATL Creme Hidratante	Cosmético	Cosméticos	Longo Prazo

Quando examinamos a categoria de cosméticos, observamos que geralmente são produtos projetados para uso a longo prazo. Isso está alinhado com a ideia de que os consumidores usam produtos cosméticos diariamente como parte de sua rotina de cuidados pessoais. Portanto, é sensato que as matérias-primas de excipiente destinadas a produtos cosméticos também se enquadrem nessa categoria de uso prolongado.

Em contrapartida, antibióticos, que geralmente são prescritos para tratar infecções, estão associados a um uso mais curto ou de médio prazo. Isso está relacionado à natureza do tratamento de infecções, onde o paciente tende a tomar o medicamento apenas por um período específico até que a infecção seja controlada. Portanto, as matérias-primas de excipiente usadas em produtos farmacêuticos antibióticos refletem esse curto a médio prazo de uso.

Além disso, a categoria cirúrgica, que envolve materiais usados em procedimentos cirúrgicos, é notadamente associada a um uso pontual e temporário. Geralmente, esses produtos são descartáveis ou utilizados em situações cirúrgicas específicas. Portanto, as matérias-primas de Excipiente destinadas a produtos cirúrgicos também seguem essa tendência de uso temporário.

Essas observações são relevantes para a análise de risco, pois a compreensão das características de uso das matérias-primas de excipiente pode ajudar na avaliação de riscos associados à redução de ensaios analíticos. Por exemplo, produtos de uso prolongado podem exigir uma monitorização mais rigorosa de estabilidade, enquanto produtos de uso temporário podem ter requisitos de controle de qualidade diferentes.

4.2.3.3 Detetabilidade

A classificação da severidade para os excipientes é avaliada através da detetabilidade durante o fabrico

4.2.3.3.1 Detetabilidade durante o fabrico

A Tabela 4.23 a matriz de calor para detetabilidade durante o fabrico em conservante.

Tabela 4.23 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Excipientes (parte 1/3)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	aspecto da solução	Em Bulk / Fase Anterior
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Identificação A: reacção de acetatos	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Identificação B: reacção de sódio	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	aspecto da solução	Em Bulk / Fase Anterior
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	pH	Em Bulk / Fase Anterior
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	substâncias redutoras	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	cloretos	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	sulfatos	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	cálcio e magnésio	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	ferro	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Perda por secagem	Não Detetável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	doseamento	Não Detetável
Ácido Bórico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Ácido Bórico	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Ácido Bórico	Identificação A	Não Detetável
Ácido Bórico	Identificação B	Não Detetável
Ácido Bórico	Aspecto de solução S	Em Bulk / Fase Anterior
Ácido Bórico	Solubilidade em etanol 96%	Não Detetável
Ácido Bórico	pH	Em Bulk / Fase Anterior
Ácido Bórico	Matéria Organica	Não Detetável
Ácido Bórico	Sulfatos	Não Detetável
Ácido Bórico	doseamento	Não Detetável
Ácido Clorídrico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Ácido Clorídrico	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Ácido Clorídrico	Densidade relativa	Não Detetável
Ácido Clorídrico	Identificação A:	Não Detetável
Ácido Clorídrico	Identificação B: reacção de cloretos	Não Detetável
Ácido Clorídrico	Identificação C:	Não Detetável
Ácido Clorídrico	Aspecto de solução	Não Detetável
Ácido Clorídrico	livre de cloro	Não Detetável
Ácido Clorídrico	sulfatos	Não Detetável

Tabela 4.23 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Excipientes (parte 2/3)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Ácido Clorídrico	resíduos por evaporação	Não Detetável
Ácido Clorídrico	doseamento	Não Detetável
Álcool Etilico 96%	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Etilico 96%	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Etilico 96%	Identificação A: densidade relativa	Não Detetável
Álcool Etilico 96%	Identificação B: infravermelhos	Não Detetável
Álcool Etilico 96%	Aspecto de solução	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Etilico 96%	acidez ou alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Etilico 96%	Absorvancia	Não Detetável
Álcool Etilico 96%	resíduos por evaporação	Não Detetável
Cetiol V	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Cetiol V	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cetiol V	Identificação A: densidade relativa	Não Detetável
Cetiol V	Identificação B: Valor de Saponificação	Não Detetável
Cetiol V	índice de acidez	Em Bulk / Fase Anterior
Cetiol V	índice de péroxido	Não Detetável
Cetiol V	índice de iodo	Não Detetável
Cetiol V	água	Não Detetável
Cetiol V	cinzas totais	Não Detetável
Álcool Isopropílico	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Isopropílico	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Isopropílico	Identificação A: Densidade Relativa	Não Detetável
Álcool Isopropílico	Identificação D	Não Detetável
Álcool Isopropílico	Aspecto de 5% da solução	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Isopropílico	Acidez ou Alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Álcool Isopropílico	Peróxidos	Não Detetável
Álcool Isopropílico	Absorvância	Não Detetável
Álcool Isopropílico	Substâncias Não Voláteis	Não Detetável
Álcool Isopropílico	água	Não Detetável
Vaselina Branca	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Vaselina Branca	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Vaselina Branca	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Não Detetável
Vaselina Branca	identificação D: Aspecto	Não Detetável
Vaselina Branca	acidez ou alcalinidade	Em Bulk / Fase Anterior
Vaselina Branca	cinzas Sulfuticas	Não Detetável
Vaselina Branca	Hidrocarbonetos policiclicos aromaticos	Não Detetável
Tego Care 450	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
Tego Care 450	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Tego Care 450	Ponto de fusão	Não Detetável
Tego Care 450	índice de saponificação	Não Detetável
Tego Care 450	água	Não Detetável
Cutina GMS	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior

Tabela 4.23 - Matriz de Calor Para a Detetabilidade Durante o Fabrico em Excipientes (parte 3/3)

Matéria Prima	Ensaio	Detetabilidade da Análise inicial
Cutina GMS	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
Cutina GMS	Identificação A: ponto de fusão	Não Detetável
Cutina GMS	Identificação B: TLC	Não Detetável
Cutina GMS	índice de acidez	Em Bulk / Fase Anterior
Cutina GMS	índice de iodo	Não Detetável
Cutina GMS	índice de saponificação	Não Detetável
Cutina GMS	cinzas totais	Não Detetável
ABIL 350	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
ABIL 350	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
ABIL 350	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Não Detetável
ABIL 350	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Não Detetável
ABIL 350	Identificação C:	Não Detetável
ABIL 350	Identificação D	Não Detetável
ABIL 350	Acidez	Em Bulk / Fase Anterior
ABIL 350	Compostos Fenilados	Não Detetável
ABIL 350	Oleos Minerais	Não Detetável
ABIL 350	Matéria Volátil	Não Detetável
ABIL 350	Aspecto	Em Bulk / Fase Anterior
ABIL 350	Solubilidade	Em Bulk / Fase Anterior
ABIL 350	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Não Detetável
ABIL 350	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Não Detetável
ABIL 350	Identificação C:	Não Detetável
ABIL 350	Identificação D	Não Detetável
ABIL 350	Acidez	Em Bulk / Fase Anterior
ABIL 350	Compostos Fenilados	Não Detetável
ABIL 350	Oleos Minerais	Não Detetável
ABIL 350	Matéria Volátil	Não Detetável

Analisando os resultados com precisão, é notório que os testes de aspeto, solubilidade ou aspeto de solução apresentam sempre detetabilidade na fase de bulk/fase anterior. Isso pode ser explicado pela natureza desses testes, que se concentram na aparência física e na capacidade de dissolução das matérias-primas. Esses atributos são cruciais para garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos e, portanto, são detetáveis em uma fase inicial, onde qualquer anomalia pode ser corrigida antes de prosseguir com o processo de fabrico.

Além disso, os testes de acidez e alcalinidade também demonstram consistência na detetabilidade durante a fase de bulk/fase anterior. Isso ocorre porque o pH e a acidez são parâmetros críticos que afetam a estabilidade e a eficácia dos produtos farmacêuticos.

Por outro lado, todos os outros testes, como identificações, índice de ácido, índice de iodo, índice de peróxido, e outros semelhantes, são classificados como não detetáveis nesta fase. Isso pode ser explicado pelo fato de que esses testes geralmente se concentram em propriedades químicas específicas das matérias-primas, cujas variações podem não ser imediatamente evidentes. Portanto, é mais adequado realizar esses testes em estágios posteriores do processo, como na fase de produto acabado, onde os resultados podem ser mais representativos da qualidade final do produto.

Em relação aos excipientes, é importante notar que eles desempenham um papel crucial na formulação de medicamentos. Os resultados indicam que, em muitos casos, os testes relacionados aos excipientes não são detetáveis na fase de bulk/fase anterior. Isso pode ser atribuído à natureza dos excipientes, que muitas vezes são inertes ou não contribuem significativamente para as propriedades físicas ou químicas imediatamente evidentes das matérias-primas. No entanto, isso não diminui a sua importância, pois esses componentes podem desempenhar um papel fundamental na eficácia e segurança do medicamento final.

4.2.3.4 Resultados Gerais Excipientes

As Figuras 4.10 e 4.11 apresentam os resultados gerais para a matéria prima excipientes.

Observando, é possível notar que a categoria da pureza geral com maior percentagem, sendo esta de 29% dos testes. Isso reflete a preocupação central com a pureza dos excipientes, pois qualquer impureza, independentemente de sua origem, pode afetar negativamente a qualidade dos produtos farmacêuticos.

A identificação vem em segundo lugar, com 26% dos testes. Isso é justificado pela necessidade crítica de garantir que os excipientes sejam autênticos e estejam em conformidade com as especificações. Qualquer erro na identificação pode levar a sérios problemas de qualidade e segurança.

A pureza orgânica e Inorgânica combinada representam 20% dos testes, indicando a importância de garantir que os excipientes não contenham impurezas orgânicas ou inorgânicas que possam prejudicar a eficácia e a segurança dos medicamentos.

As características são avaliadas em 22% dos testes, uma categoria que se concentra nas propriedades físicas e químicas dos excipientes. Essas características desempenham um papel

fundamental na formulação de medicamentos, garantindo que os excipientes sejam adequados para suas funções específicas.

Com apenas 3% dos testes, a categoria da composição reflete a estabilidade geral da composição das matérias-primas excipientes, com variações mínimas entre lotes. Isso implica que menos ensaios são necessários para monitorizar essa categoria.

Em resumo, a distribuição dos testes em diferentes categorias de ensaios analíticos reflete a complexidade da análise de risco e da garantia de qualidade em um laboratório farmacêutico. Essa abordagem estratégica visa otimizar a distribuição de recursos analíticos, priorizando as áreas mais críticas em termos de segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos. Essa distribuição é fundamental para garantir que os medicamentos atendam aos mais altos padrões de conformidade regulatória e segurança do paciente, ao mesmo tempo em que maximizam a eficiência dos processos de controle de qualidade.

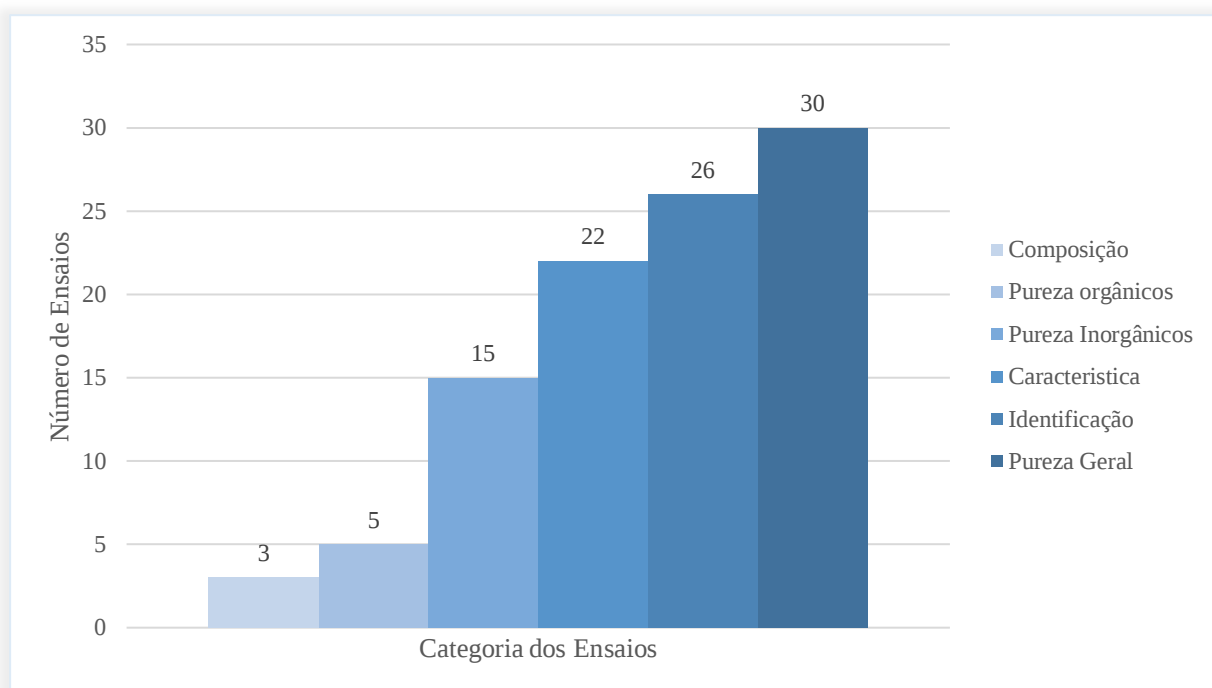


Figura 4.10 - Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Excipientes em Estudo

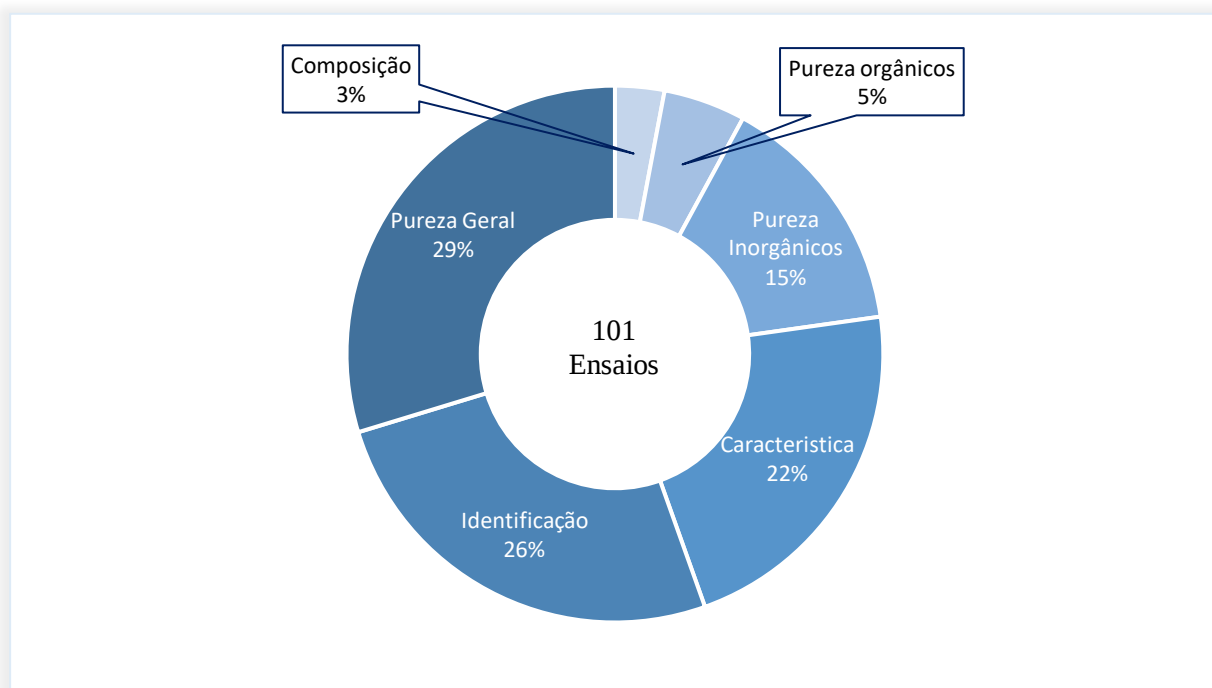


Figura 4.11 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para os Diferentes Excipientes em Estudo

Ao analisarmos os resultados gerais para o excipiente, considerando as categorias de ensaio definidas apresentado na Figura 4.12, destacam-se algumas conclusões significativas. Primeiramente, a categoria característica apresenta um risco aceitável em 22 testes, sendo, portanto, a mais confiável no contexto da redução de ensaios. Além disso, observa-se que nenhum teste de composição ou pureza orgânica demonstrou um risco aceitável, o que pode indicar uma alta confiabilidade desses parâmetros em relação à qualidade do excipiente.

Por outro lado, as categorias de pureza inorgânica e pureza geral revelaram uma proporção significativa de riscos não aceitáveis, com 15 e 17 testes, respectivamente. Isso sugere que esses ensaios desempenham um papel crítico na garantia da qualidade do excipiente e, portanto, a sua redução pode não ser recomendada sem uma análise mais aprofundada.

A categoria identificação apresenta um cenário particularmente complexo, com 22 testes classificados como risco não aceitável. Isso levanta questões importantes sobre a eficácia dos métodos de identificação utilizados e a necessidade de uma avaliação rigorosa antes de considerar a redução de ensaios.

É importante ressaltar que esses resultados devem ser considerados à luz do facto de que apenas 11 das 126 matérias primas foram analisadas para o excipiente. Essa limitação na amostragem pode influenciar os resultados e não fornecer uma imagem completa da situação. Portanto, é fundamental realizar análises adicionais em um número maior de matérias primas para confirmar a validade dessas conclusões.

No que diz respeito à pertinência e sentido dos resultados, fica claro que cada categoria de teste desempenha um papel distinto na avaliação da qualidade do excipiente. Portanto, faz sentido que as categorias apresentem valores diferentes de risco, refletindo sua importância relativa na segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos.

Finalmente, quanto à questão de haver mais ensaios classificados como não aceitáveis, isso pode ser um indicativo de que esses ensaios desempenham um papel crucial na garantia da qualidade e na segurança dos produtos farmacêuticos que utilizam o excipiente em questão. Portanto, qualquer decisão de redução de ensaios deve ser tomada com cautela.

Em resumo, os resultados obtidos nesta análise de risco indicam a complexidade da decisão de reduzir ensaios analíticos em matérias primas farmacêuticas, destacando a importância de considerar cuidadosamente cada categoria de ensaio e realizar análises adicionais em um número maior de matérias primas para obter uma visão mais abrangente e confiável da situação.

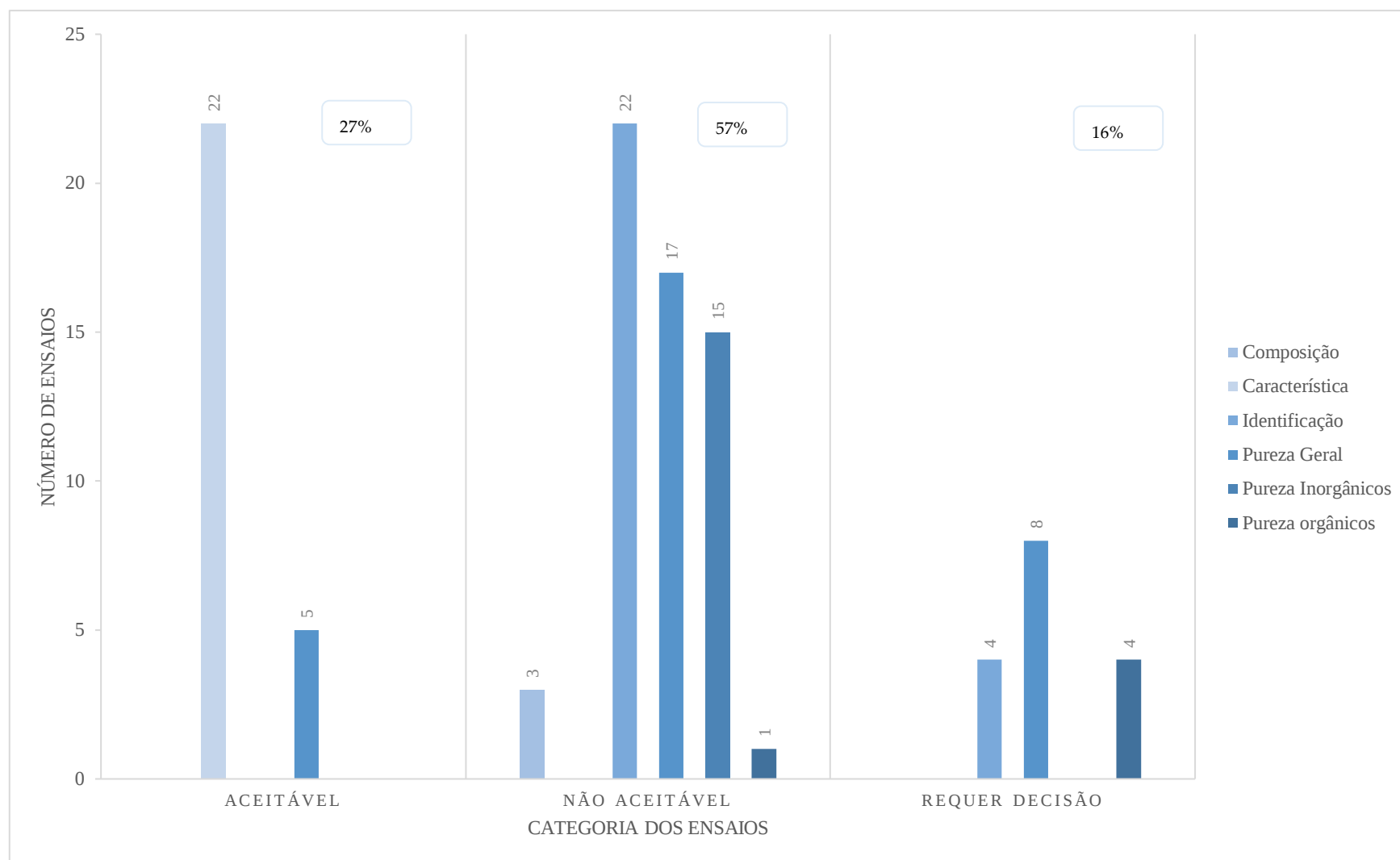


Figura 4.12 - Percentagem e Resultados Gerais Para os Diferentes Excipientes em Estudo

4.2.4 Geral

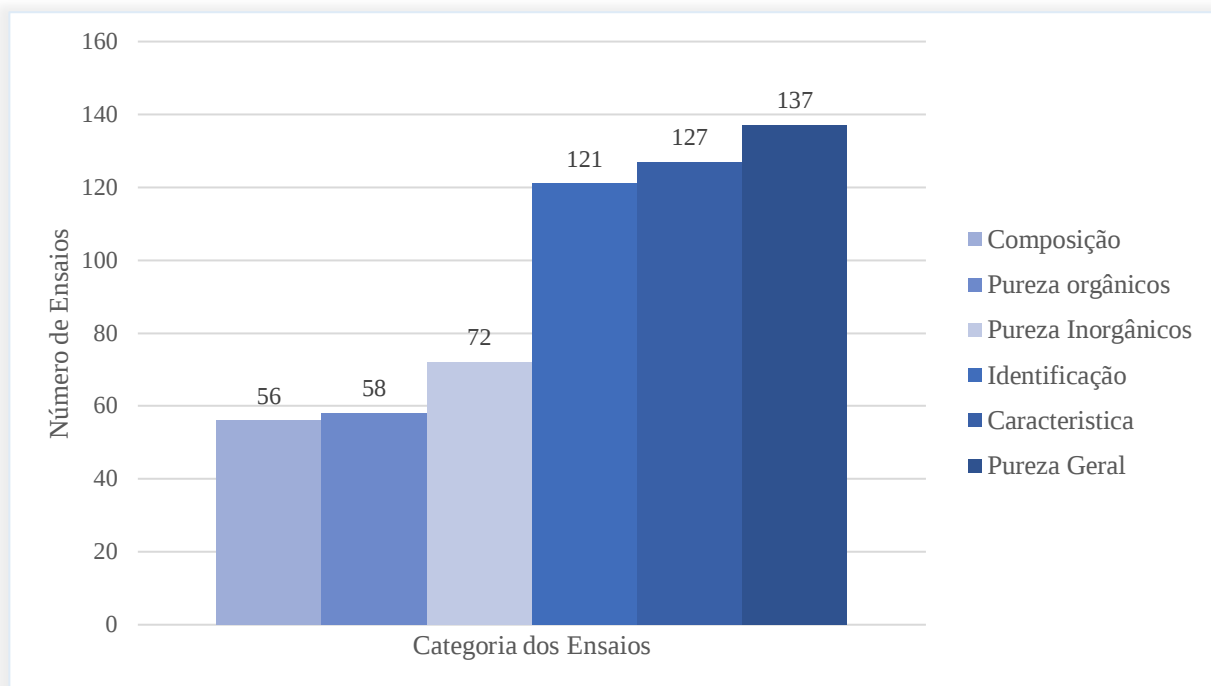


Figura 4.13 - Resultados da Distribuição por Categoria Para todas as MP em Estudo

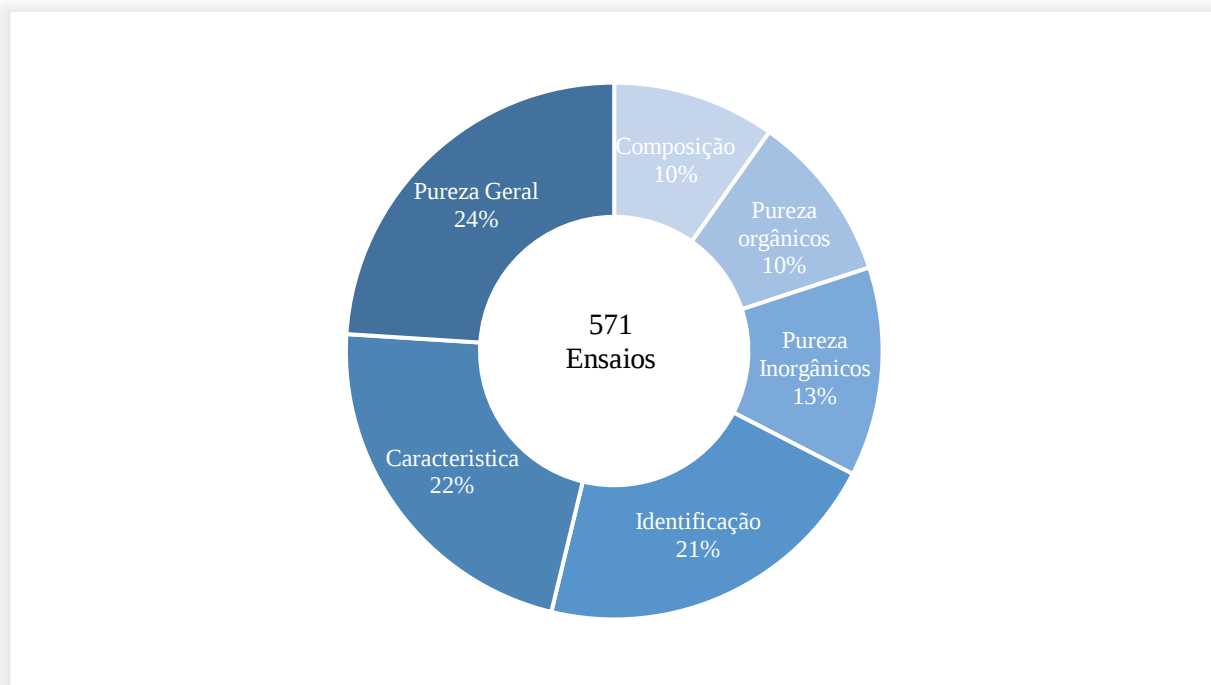


Figura 4.14 - Percentagem dos Resultados da Distribuição por Categoria Para Todas as MP em Estudo

Primeiramente, é importante notar que os ensaios analíticos desempenham um papel fundamental na garantia da qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos. As distribuições dos ensaios por categoria revelam conclusões significativas sobre as prioridades e as áreas críticas de preocupação em relação às matérias primas.

Observamos que a maioria dos ensaios se concentra nas categorias de identificação, com 21% do total, e característica, com 22%. Isso indica que a identificação precisa das matérias-primas, bem como a avaliação de características específicas, são de extrema importância para a qualidade dos produtos finais. É crucial garantir que as matérias-primas sejam autênticas e atendam aos padrões de qualidade necessários.

Além disso, a categoria de pureza geral representa 24% dos ensaios. Isso sugere que a avaliação da pureza geral das matérias-primas, incluindo impurezas não especificadas, é uma área crítica de preocupação.

As categorias de pureza orgânica e pureza inorgânica representam 10% e 13% dos ensaios, respectivamente. Isso indica uma atenção razoável às impurezas orgânicas e inorgânicas nas matérias-primas, mas essas áreas podem não ser tão críticas quanto a identificação e a pureza geral.

A categoria de composição tem a menor representação, com 10% dos ensaios, sugerindo que a composição das matérias-primas pode não ser a principal fonte de preocupação ou que os métodos de análise para essa categoria são mais robustos e estáveis.

No geral, a distribuição dos ensaios analíticos parece refletir a importância relativa de diferentes características das matérias-primas. No entanto, é essencial ressaltar que a análise de risco não se limita apenas a números e deve levar em consideração a criticidade de cada categoria de ensaio para a qualidade e segurança dos produtos farmacêuticos.

Na análise dos resultados obtidos, apresentado na Figura 4.15, é evidente que a redução de ensaios analíticos em matérias-primas de um laboratório farmacêutico é um desafio complexo, que exige uma avaliação cuidadosa dos riscos associados a cada categoria de ensaio.

Primeiramente, é notável que a categoria característica apresenta um risco aceitável e que requer decisão em proporções semelhantes, com 51 e 62 testes, respectivamente. Isso sugere que, embora esses ensaios ofereçam informações essenciais, estão sujeitos a revisões e ajustes para alcançar um equilíbrio entre a segurança e a eficiência.

Por outro lado, a categoria identificação destaca-se pela sua alta contagem de testes de risco não aceitáveis, totalizando 110 ensaios. Isso pode ser atribuído à natureza crítica dos ensaios de identificação, que visam confirmar a presença de substâncias específicas nas matérias-primas farmacêuticas. Qualquer erro nesse processo pode ter implicações sérias na qualidade e segurança dos produtos finais, o que justifica a relutância em reduzir esses ensaios.

Além disso, vale ressaltar que os testes de substâncias aparentadas, que geralmente são mais rigorosos, também são essenciais para garantir que as matérias-primas atendam aos padrões de qualidade exigidos na indústria farmacêutica. A redução nesses ensaios pode ser arriscada, pois pode passar despercebida a presença de impurezas ou substâncias indesejadas que podem afetar a eficácia e segurança dos medicamentos.

Quando se trata de API, excipientes e conservantes, é razoável esperar essa distribuição de riscos. Os API são os principais ingredientes ativos em medicamentos, e sua identificação precisa é crítica para garantir a eficácia e a segurança dos produtos. Os excipientes e conservantes também desempenham papéis cruciais na formulação de medicamentos, e a sua composição precisa é essencial para evitar qualquer impacto negativo na estabilidade e qualidade dos produtos.

Em relação à questão da proporção de ensaios não aceitáveis, isso pode ser explicado pela priorização da qualidade e segurança na indústria farmacêutica. Reduzir o número de testes que garantem a identificação precisa de matérias-primas ou a ausência de impurezas pode expor os produtos a riscos significativos, incluindo possíveis falhas na conformidade regulatória e riscos para a saúde dos pacientes. Portanto, a prevalência de testes não aceitáveis reflete a ênfase da indústria na integridade dos produtos farmacêuticos.

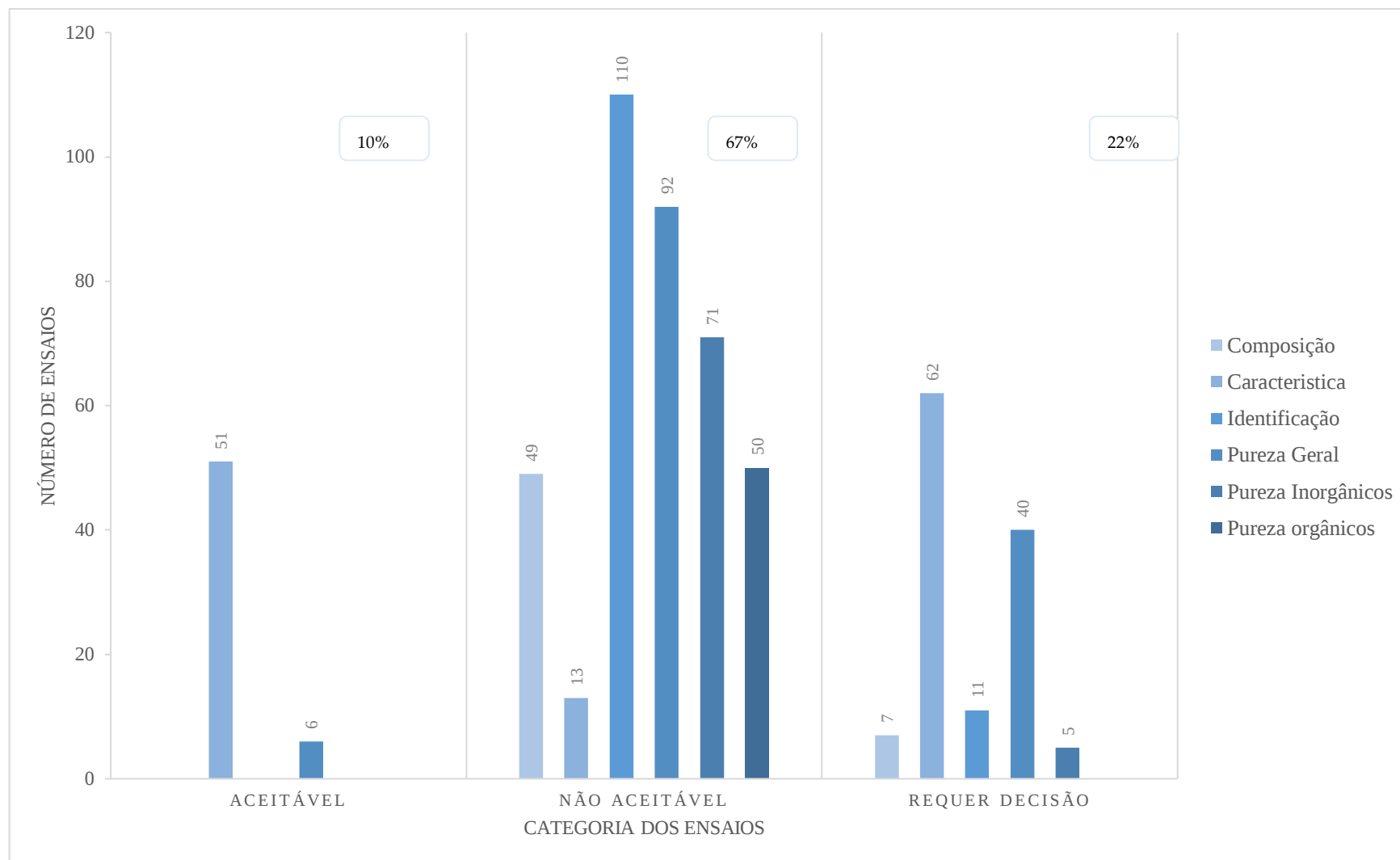


Figura 4.15 - Percentagem e Resultados Gerais Para Todas as MP em Estudo

4.3 Caracterização da Mitigação do Risco

Após a implementação da mitigação de riscos, as periodicidades dos ensaios foram ajustadas de maneira a garantir que todos os níveis de risco fossem aceitáveis como é possível observar pela Tabela 4.24, e as Figuras 4.16, 4.17 e 4.18.

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 1/8)

	Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
API	Acetado Prednisolona	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	80,95	19,05
	Acetado Prednisolona	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
	Acetado Prednisolona	1	Doseamento	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
	ACETAZOLAMIDA PO	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	93,33	6,67
	ACETAZOLAMIDA PO	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
	ÁCIDO SALICÍLICO	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	92,12	7,88
	ÁCIDO SALICÍLICO	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 7 lotes		
	CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	91,11	8,89
	CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
	Cloridrato ciclopentolato	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	90,00	10,00
	Cloridrato ciclopentolato	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
	Cloridrato ciclopentolato	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	90,00	10,00
	Cloridrato ciclopentolato	2	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
	Cloridrato de clonidina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	83,00	17,00

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 2/8)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
Cloridrato de clonidina	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Cloridrato de clonidina	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloranfenicol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Cloranfenicol	1	solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total	80,00	20,00
Cloranfenicol	1	Acidez ou Alcalinidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Clotrimazol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Clotrimazol	1	solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total	85,59	14,41
Sulfato de Gentamicina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Sulfato de Gentamicina	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 7 lotes	90,48	9,52
Hidrocortisona	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Hidrocortisona	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
Hidrocortisona	1	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes	53,40	46,60
Hidrocortisona	1	Identificação B: HPLC	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Hidrocortisona	1	doseamento	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Hidrocortisona	2	Todos Os Ensaios	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	100,00	0,00
Maleato de Timolol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Maleato de Timolol	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Maleato de Timolol	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	75,13	24,87
Maleato de Timolol	1	pH	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Metronidazol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Metronidazol	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	78,75	21,25
Metronidazol	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Metronidazol	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Metronidazol	2	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	78,75	21,25
Metronidazol	2	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Óxido de zinco	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Óxido de zinco	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 7 lotes	89,29	10,71
Piritiona Zinco	1	Todos Os Ensaios	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	100,00	0,00
Sulfacetamida sódica	1	Todos Os Ensaios	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	100,00	0,00
Sulfato de Atropina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Sulfato de Atropina	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	88,75	11,25
Sulfato de Atropina	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Sulfato de Atropina	2	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes	90,00	10,00

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 3/8)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
Sulfato de Neomicina	1	Todos Os Ensaios	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	100,00	0,00
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	100,00	0,00
Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	1	Água	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Tropicamida	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	78,45	21,55
Tropicamida	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Tropicamida	1	Aspeto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Tropicamida	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	78,27	21,73
Tropicamida	2	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Tropicamida	2	Aspeto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Tropicamida	2	doseamento	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Clioquinol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	90,00	10,00
Clioquinol	1	Substâncias aparentadas, HPLC	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cetoconazol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	88,25	11,75
Cetoconazol	1	solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Cetoconazol	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	75,57	24,43
Cetoconazol	2	solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Cetoconazol	2	Substâncias aparentadas, HPLC	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloridrato de oximetazolina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	68,75	31,25
Cloridrato de oximetazolina	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Cloridrato de oximetazolina	1	Aspeto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloridrato de oximetazolina	1	Acidez ou Alcalinidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Flurbiprofeno sódico	1	Todos Os Ensaios	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	100,00	0,00
Flurbiprofeno sódico	2	Todos Os Ensaios	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	100,00	0,00
Minoxidil	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	87,78	12,22
Minoxidil	1	solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Eritromicina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	87,89	12,11
Eritromicina	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Cloridrato de Betaxolol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	68,75	31,25

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 4/8)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
Cloridrato de Betaxolol	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	68,75	31,25
Cloridrato de Betaxolol	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloridrato de Betaxolol	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Cloridrato de Betaxolol	2	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Cloridrato de Betaxolol	2	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloridrato de Betaxolol	2	Acidez ou Alcalinidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes	78,69	21,31
Dipropionato de Betametasona	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Dipropionato de Betametasona	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
Dexametasona sódio fosfato	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	68,87	31,13
Dexametasona sódio fosfato	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Dexametasona sódio fosfato	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Dexametasona sódio fosfato	1	pH	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Dexametasona sódio fosfato	1	Água	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Ofloxacina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	87,50	12,50
Ofloxacina	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Ofloxacina	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	87,50	12,50
Ofloxacina	2	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Cetorolac trometamol	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	67,50	32,50
Cetorolac trometamol	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Cetorolac trometamol	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloridrato de dorzolamida	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes	68,75	31,25
Cloridrato de dorzolamida	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Cloridrato de dorzolamida	1	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 5/8)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
Cloridrato de dorzolamida	1	perda por secagem	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloridrato de dorzolamida	2	Aspetto	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	67,50	32,50
Cloridrato de dorzolamida	2	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Cloridrato de dorzolamida	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Cloridrato de dorzolamida	2	perda por secagem	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Tartarato de Brimonidina	1	Aspetto	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	69,66	30,34
Tartarato de Brimonidina	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Tartarato de Brimonidina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Tartarato de Brimonidina	2	Aspetto	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	79,62	20,38
Tartarato de Brimonidina	2	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Tartarato de Brimonidina	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Cloranfenicol micronizado	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	91,76	8,24
Cloranfenicol micronizado	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
Moxifloxacina	1	Aspetto	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes	70,00	30,00
Moxifloxacina	1	solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Moxifloxacina	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Moxifloxacina	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Conservante	Cloreto Benzetônio	1	Aspetto	Todos os Lotes	78,18	21,82
	Cloreto Benzetônio	1	Solubilidade	Todos os Lotes		
	Cloreto Benzetônio	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes		
	Cloreto Benzetônio	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes		
	Piroctone Olamine	1	Aspetto	Todos os Lotes	68,00	32,00
	Piroctone Olamine	1	Solubilidade	Todos os Lotes		
	Piroctone Olamine	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes		
	Nipagin	1	Aspetto	Todos os Lotes	64,44	35,56
	Nipagin	1	Solubilidade	Todos os Lotes		
	Nipagin	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes		
	Nipagin	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes		

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 6/8)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
Nipagin	1	Acidez	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Nipagin Sódico	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	76,36	23,64
Nipagin Sódico	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica Total		
Nipagin Sódico	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Nipagin Sódico	1	pH	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Nipazol não Sódico	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica a cada 1 a cada 5 lotes	62,22	37,78
Nipazol não Sódico	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Nipazol não Sódico	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Nipazol não Sódico	1	acidez	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Nipazol Sódico	1	Aspetto	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Nipazol Sódico	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes	78,18	21,82
Nipazol Sódico	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Nipazol Sódico	1	Aspetto de solução	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloreto Benzalcónico 50%	1	Aspetto	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloreto Benzalcónico 50%	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Cloreto Benzalcónico 50%	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	76,00	24,00
Cloreto Benzalcónico 50%	1	acidez ou alcalinidade	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Digluconato de Clorohexidina 20%	1	Aspetto	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Digluconato de Clorohexidina 20%	1	Solubilidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Digluconato de Clorohexidina 20%	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Digluconato de Clorohexidina 20%	1	pH	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes	67,50	32,50
Versatil PC	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Versatil PC	1	Odor	Todos os Lotes	1 a cada 7 lotes		
Versatil PC	1	doseamento: Octane-1,2-diol	Todos os Lotes	1 a cada 5 lotes		
Excipiente	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	58,57	41,43
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	1	solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes	30,77	69,23

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 7/8)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	1	Aspetto da solução	Todos os Lotes	Redução Analítica		
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	1	pH	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Ácido Bórico	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	72,00	28,00
Ácido Bórico	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Ácido Bórico	1	Aspetto da solução	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Ácido Bórico	1	pH	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	90,91	9,09
Ácido Clorídrico	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Ácido Clorídrico	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica	65,00	35,00
Álcool Etilico 96%	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Álcool Etilico 96%	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Álcool Etilico 96%	1	Aspetto da solução	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes		
Álcool Etilico 96%	1	acidez ou alcalinidade	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	78,89	21,11
Cetiol V	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Cetiol V	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Cetiol V	1	índice de Ácido	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	72,00	28,00
Álcool Isopropílico	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Álcool Isopropílico	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Álcool Isopropílico	1	Aspetto da solução	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	61,90	38,10
Vaselina Branca	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Vaselina Branca	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Vaselina Branca	1	acidez ou alcalinidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Vaselina Branca	1	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes	40,00	60,00
Tego Care 450	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Tego Care 450	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Tego Care 450	1	Ponto de fusão	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
Tego Care 450	1	água	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes	76,25	23,75
Cutina GMS	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
Cutina GMS	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
Cutina GMS	1	índice de Ácido	Todos os Lotes	1 a cada 10 lotes	27,62	72,38
ABIL 350	1	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
ABIL 350	1	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
ABIL 350	1	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
ABIL 350	1	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
ABIL 350	1	Identificação C:	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		

Tabela 4.24 – Periodicidade e Percentagem de Ensaios reduzidos Para Todas as MP Após Mitigação do Risco (parte 8/8)

Matéria Prima	Fornecedor	Ensaio	Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
ABIL 350	1	Identificação D	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
ABIL 350	1	Acidez	Todos os Lotes	Redução Analítica		
ABIL 350	1	Óleos Minerais	Todos os Lotes	1 a cada 7 lotes		
ABIL 350	1	Matéria Volátil	Todos os Lotes	1 a cada 7 lotes		
ABIL 350	2	Aspeto	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica	40,00	60,00
ABIL 350	2	Solubilidade	Todos os Lotes	Redução Analítica		
ABIL 350	2	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Todos os Lotes	Sem Redução Analítica		
ABIL 350	2	Todos Os Ensaios, Exceto:	Todos os Lotes	1 a cada 3 lotes		
ABIL 350	2	Acidez	Todos os Lotes	Redução Analítica		

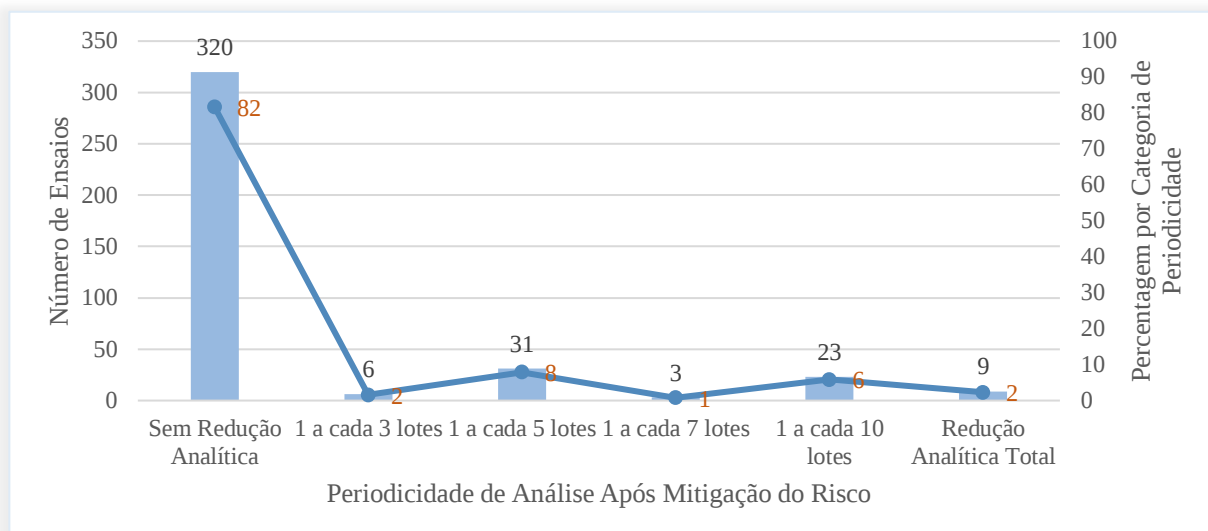


Figura 4.16 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os API em Estudo

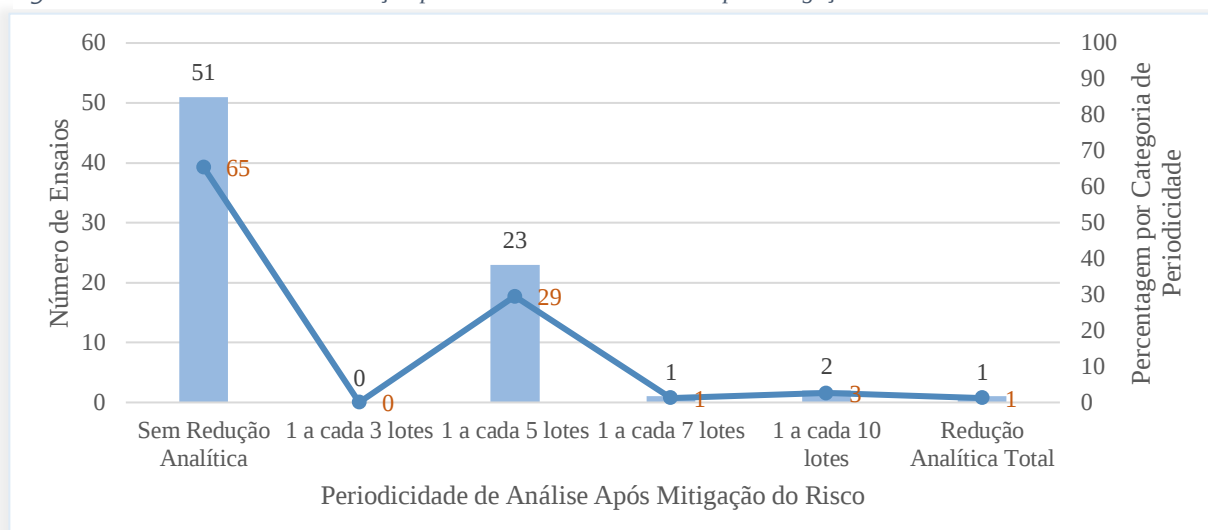


Figura 4.17 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Conservantes em Estudo

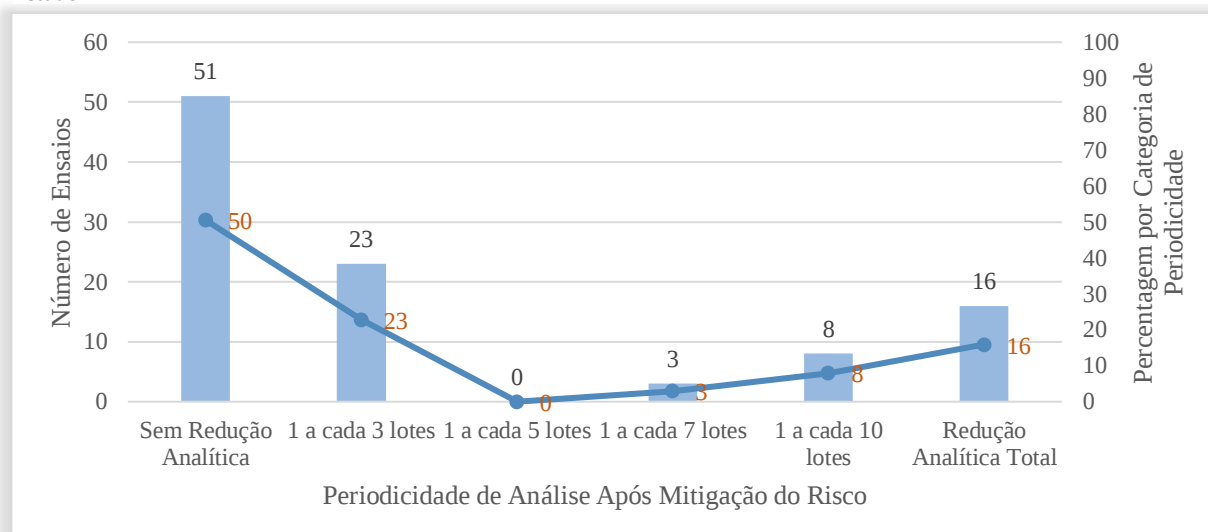


Figura 4.18 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Excipiente em Estudo

Nota-se que a categoria sem redução analítica possui o maior número de ensaios, indicando que a maioria desses testes continuará com a mesma periodicidade anterior à análise de risco. As demais categorias experimentaram reduções, sendo que nenhuma delas alcançou uma redução superior a 30%.

É interessante observar que, dos três tipos de matérias-primas, os API foram os que menos sofreram redução nas periodicidades. Isso pode ser atribuído à importância crítica dos API na formulação de produtos farmacêuticos, o que exige um controle rigoroso de qualidade. Portanto, a mitigação de riscos foi mais conservadora nesse caso.

Por outro lado, os Excipientes foram a categoria que mais experimentou redução nas periodicidades, representando 16% das reduções totais. Isso pode ser explicado pelo fato de os excipientes geralmente desempenharem um papel menos crítico em termos de eficácia terapêutica em comparação com os API e conservantes. Portanto, as reduções nessa categoria foram mais aceitáveis em termos de risco.

No caso dos conservantes, observamos uma redução mais substancial na periodicidade dos ensaios em comparação com os API, indicando que há uma maior flexibilidade na gestão do risco associado a esses componentes. Isso pode ser devido ao facto de que os conservantes, embora importantes para a preservação dos produtos, podem ser monitorados com menos frequência sem comprometer significativamente a qualidade.

Em relação à pertinência dos valores obtidos, é crucial considerar a natureza específica de cada categoria de testes. Para os API, a manutenção de frequências elevadas de ensaios é justificável, dada a sua influência direta na qualidade e eficácia dos produtos farmacêuticos. Por outro lado, os excipientes, sendo menos críticos, podem suportar reduções mais substanciais nas periodicidades.

Assim foi possível observar pela Tabela 4.25, e as Figuras 4.19, 4.20 e 4.21, 4.22, os resultados para toda a mitigação do risco, numa escala geral e também por categoria de ensaio.

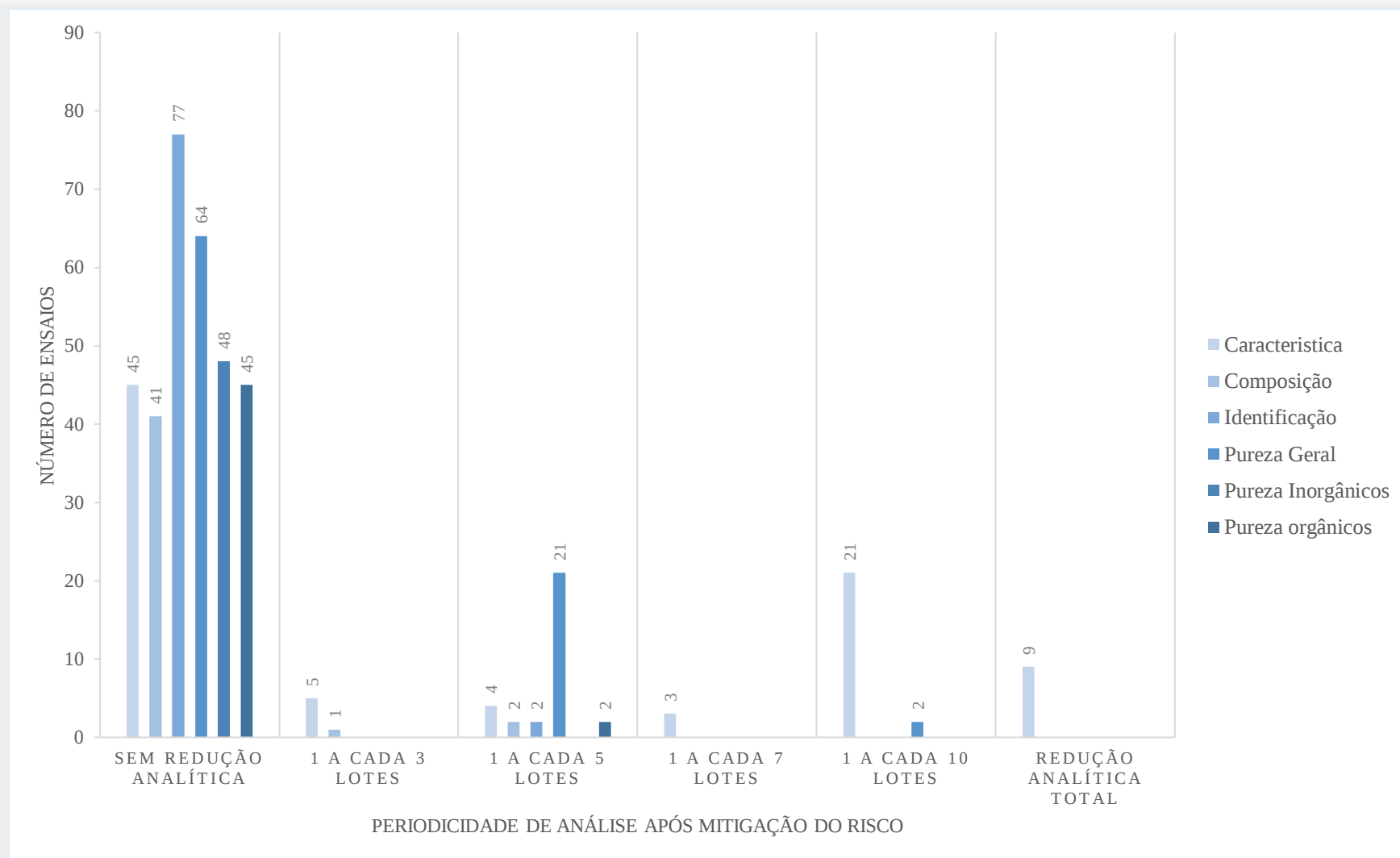


Figura 4.19 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os API em Estudo

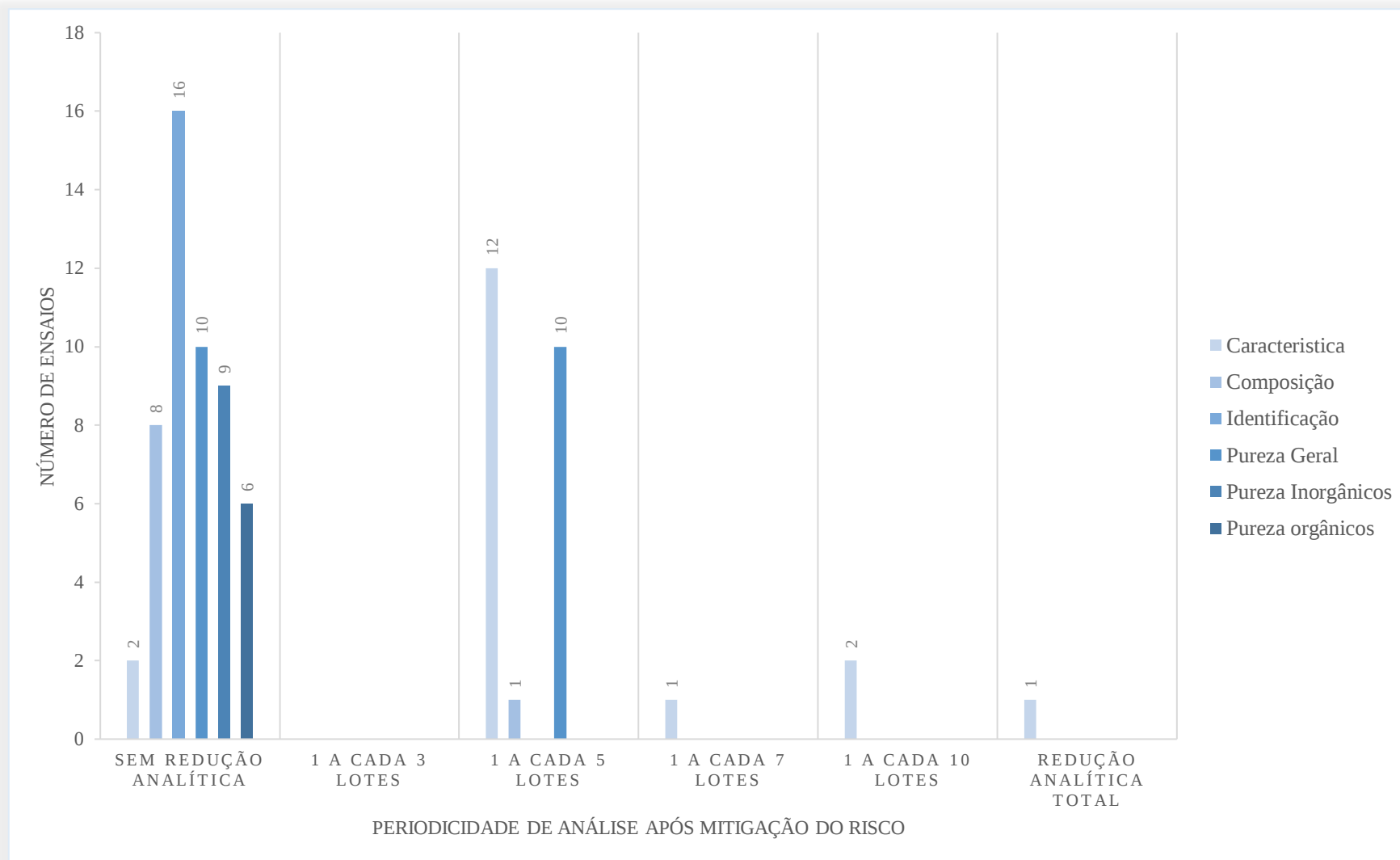


Figura 4.20 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Conservantes em Estudo

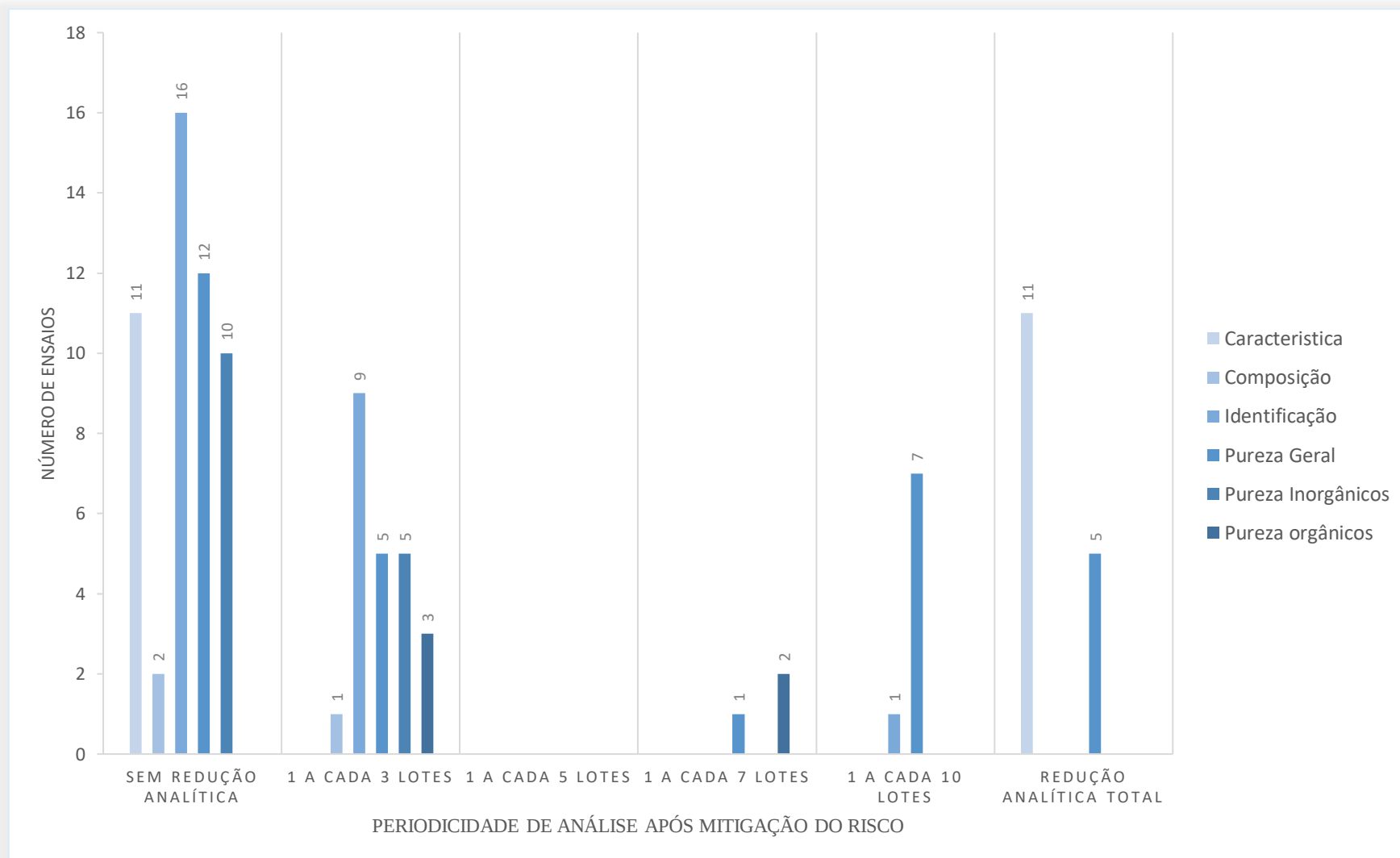


Figura 4.21 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para os Excipientes em Estudo

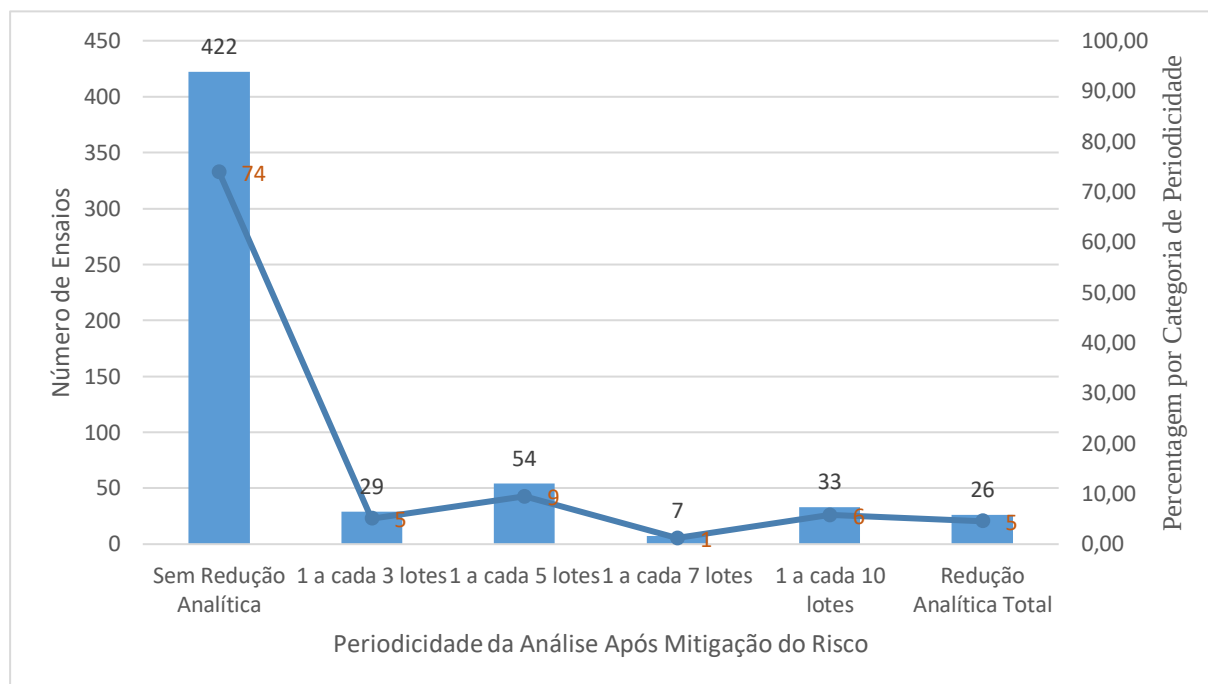


Figura 4.22 - Resultados da Distribuição por Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para Todas as MP em Estudo

Tabela 4.25 - Percentagem de Ensaios Reduzidos Após Mitigação do Risco Para Cada Categoria de MP

	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
Ativos	84,1	15,9
Conservantes	71,0	29,0
Excipientes	60,7	39,3
Total	73,59	26,41

Todavia, é relevante mencionar que, mesmo que a análise de risco indicasse um risco aceitável para a redução dos ensaios de aspeto, conforme evidenciado na Tabela 4.25, esses ensaios foram mantidos sem redução na avaliação da nova periodicidade. Esta decisão fundamentou-se na natureza intrínseca do ensaio de aspeto, uma vez que, ao utilizarmos uma determinada matéria-prima para outros ensaios analíticos, o ensaio de aspeto permanece uma prática essencial devido à sua natureza visual. Mesmo que de forma involuntária, este ensaio continuaria a ser realizado.

Além disso, é crucial salientar que os ensaios de identificação desempenham um papel fundamental e, portanto, a sua redução ou diminuição na periodicidade não é uma opção viável para uma redução analítica total. Esses ensaios são de extrema importância, pois a falha em confirmar a identidade da matéria-prima utilizada pode representar um dos maiores riscos para a qualidade do produto final. A confirmação da autenticidade da matéria-prima é um passo essencial para garantir que esta corresponde à MP que se pretende utilizar.

Conforme recomendado pelas diretrizes da Health Canada, a identificação de cada lote de matéria-prima é uma exigência obrigatória.

Por outro lado, a Administração de Produtos Terapêuticos da Austrália (TGA) estabelece critérios detalhados para API e excipientes utilizados em medicamentos listados e complementares, diferenciando entre uma fase pré e pós-qualificação, como descrito na referência (21).

Após a implementação da mitigação do risco, houve uma revisão nas periodicidades dos ensaios para garantir que todos os níveis de risco fossem mantidos em níveis aceitáveis. Essas mudanças foram refletidas de forma distinta em cada categoria de matéria-prima.

No caso dos APIs, observamos que, na ausência de redução analítica, a categoria mantém uma alta quantidade de ensaios, indicando que a maioria deles permanecerá com a mesma frequência anterior à análise de risco. Além disso, os APIs tiveram uma redução menos significativa nas periodicidades e no número de ensaios reduzidos em comparação com as outras categorias. Isso pode ser atribuído à natureza crítica dos APIs na formulação de produtos farmacêuticos, que exige uma vigilância rigorosa para garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos.

Por outro lado, os conservantes apresentaram uma redução mais notável nas periodicidades e no número de ensaios, especialmente quando consideramos a categoria "1 a cada 5 lotes". Isso pode ser explicado pela natureza menos variável e crítica dos conservantes em comparação com os APIs. A diminuição dos ensaios analíticos nessa categoria pode ser considerada uma medida eficaz para otimizar recursos sem comprometer a qualidade.

Os excipientes mostraram a maior redução analítica, com 39,3% de seus ensaios sendo reduzidos. Isso pode ser explicado pelo papel dos excipientes como componentes secundários nas formulações farmacêuticas, cujas características críticas são frequentemente mais bem compreendidas e menos

sujeitas a variações. Portanto, a redução de ensaios analíticos nessa categoria parece ser uma estratégia eficaz para otimização de recursos.

Em relação à distribuição dos ensaios, faz sentido que a categoria sem redução analítica tenha o maior número de ensaios, uma vez que esses ensaios representam o padrão de controlo de qualidade mais rigoroso. No entanto, a análise de risco ajudou a identificar áreas em que as periodicidades poderiam ser ajustadas para reduzir custos sem comprometer a qualidade.

Em resumo, os resultados obtidos na análise de risco refletem a natureza específica de cada categoria de matéria-prima e a necessidade de equilibrar rigor analítico com eficiência operacional num laboratório farmacêutico. As conclusões destacam a importância de uma abordagem adaptável e estratégica para a gestão de ensaios analíticos, considerando a criticidade de cada componente na qualidade final dos produtos farmacêuticos.

Ao analisarmos os resultados da avaliação de risco que conduzimos presente na Figura 4.23, confirmamos a viabilidade da redução de ensaios analíticos nas matérias-primas em foco. Entretanto, é essencial compreender que essa validade não é uma garantia eterna. Conforme já discutido, o risco é uma presença constante que permeia todas as atividades.

Após concluirmos a avaliação de risco e comunicarmos os resultados, a responsabilidade de decidir como proceder com o controlo recai sobre a empresa, representando a próxima etapa do processo de gestão de riscos.

Frequentemente, a implementação desses controlos requer investimentos significativos. Contudo, a justificação para esses investimentos deve ser cuidadosamente ponderada em relação ao grau de risco que será mitigado. Além disso, é importante considerar se o tempo economizado como resultado dessa mitigação é também substancial.

Portanto, é de extrema importância avaliar a viabilidade das medidas a serem adotadas, não apenas em termos de economia de tempo, mas também do ponto de vista económico. Essa análise abrangente permitirá à empresa tomar decisões informadas e eficazes na gestão de riscos associados à redução de ensaios analíticos nas suas matérias-primas, assegurando assim a sustentabilidade e a qualidade dos seus processos farmacêuticos.

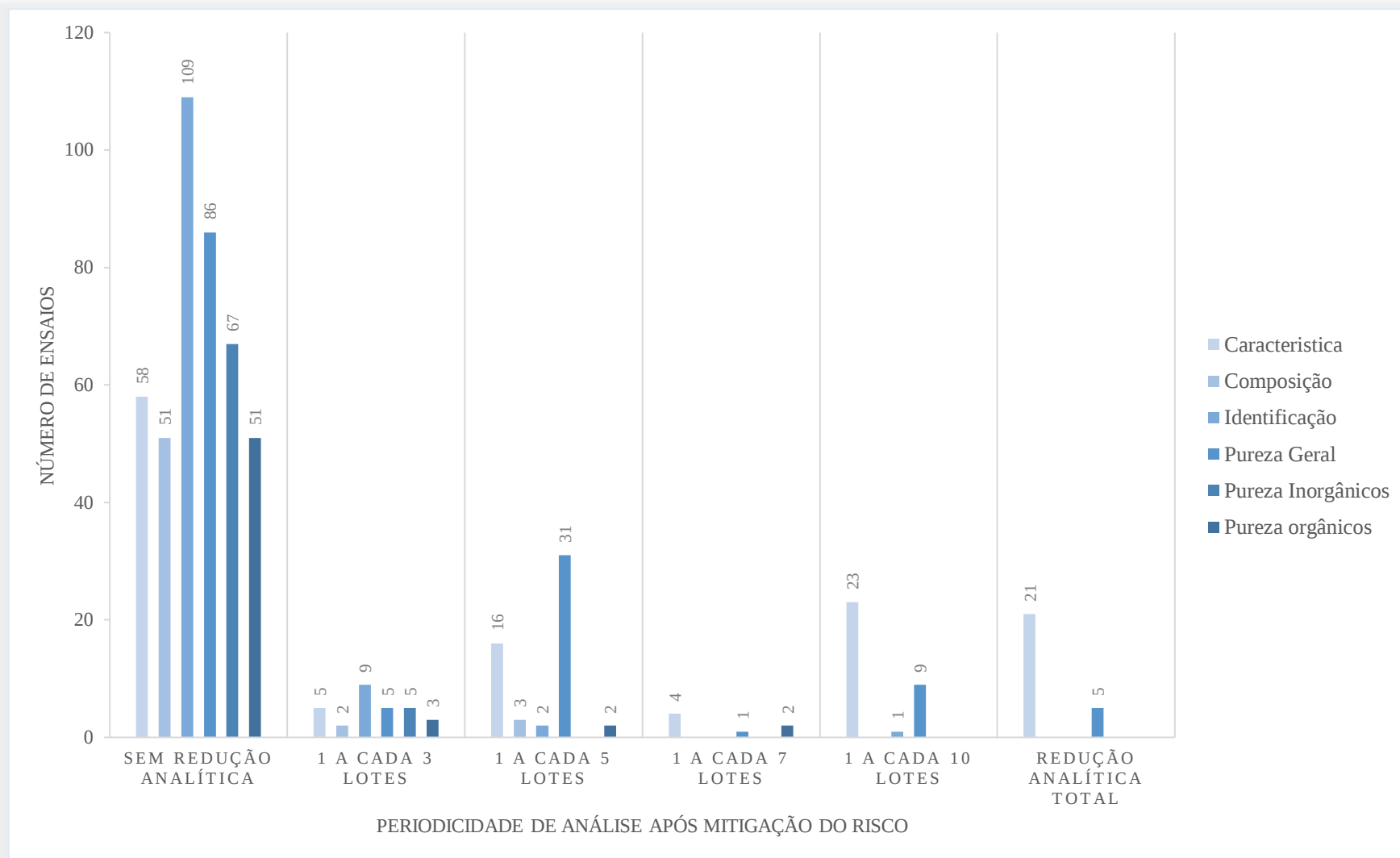


Figura 4.23 - Resultados da Distribuição por Categoria Pela Periodicidade de Análise Após Mitigação do Risco Para Todas as MP em Estudo

5 AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Uma das conclusões mais significativas que obtivemos após a mitigação dos riscos foi a determinação da periodicidade adequada para cada ensaio. Esse resultado é de grande importância, uma vez que possibilita uma gestão mais eficiente dos recursos laboratoriais.

Assim, foi possível avaliar a percentagem de tempo economizada por meio desta análise de risco. A redução na frequência de ensaios permitiu otimizar o uso do tempo dos colaboradores e dos equipamentos, contribuindo para uma maior produtividade no laboratório. Ao quantificarmos essa economia de tempo, conseguimos compreender mais claramente o impacto positivo dessa abordagem.

Dessa forma, é também possível avaliar como essa economia de tempo se traduz em benefícios financeiros para o laboratório EDOL. Afinal, reduzir a frequência de ensaios analíticos não só implica uma utilização mais eficiente dos recursos humanos e materiais, mas também pode resultar em economias substanciais em termos de custos operacionais. Portanto, este estudo proporcionará uma visão do impacto financeiro da nossa abordagem de mitigação de riscos.

5.1 Redução Tempo

Na Tabela 5.1, apresenta-se o tempo médio dedicado à realização de cada um dos ensaios analíticos investigados durante o estudo.

Tabela 5.1 – Tempo Médio de Análise para cada Ensaio em Estudo (parte 1/3)

Ensaio	Tempo médio análise (min)
Absorvância	20
Acidez	20
Acidez ou alcalinidade	20
Água	45

Tabela 5.1 – Tempo Médio de Análise para cada Ensaio em Estudo (parte 2/3)

Ensaio	Tempo médio análise (min)
Alcalinidade	10
Aspeto da solução	15
Aspeto	5
Cálcio e magnésio	20
Carbonatos e substâncias insolúveis em ácidos	20
Cinzas sulfúricas	60
Cinzas totais	60
Cloretos	45
Cloro livre	20
Compostos Fenilados	30
Densidade	10
Densidade relativa	15
Determinação do zinco por complexiometria	60
Doseamento por espectrofotometria	45
Doseamento por HPLC	180
Doseamento por iodometria	60
Doseamento por titulação(outras)	60
Ensaio de identificação (outras técnicas)	30
Ferro	45
fosfatos inorgânicos	45
Halogenetos	45
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	30
Identificação: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	20
Identificação: HPLC	120
Identificação: TLC	45
índice de acidez	45
índice de iodo	45
índice de peróxido	60
índice de saponificação	60
Matéria Orgânica	30
Matéria Volátil	30
Odor	5

Tabela 5.1 – Tempo Médio de Análise para cada Ensaio em Estudo (parte 3/3)

Ensaio	Tempo médio análise (min)
Óleos Minerais	15
perda por ignição	30
Perda por secagem	30
Peróxidos	30
pH	5
Ponto de fusão	10
Pureza enantiomérica, HPLC	120
Resíduos por evaporação	30
Solubilidade	10
Substâncias aparentadas, HPLC	240
Substâncias Não Voláteis	30
Substâncias redutoras	30
Sulfatos	45
Tiocianato	45

Um componente fundamental desta análise envolveu a avaliação do tempo médio necessário para a realização de cada ensaio, bem como a média de lotes analisados anualmente para esses ensaios.

Através da combinação de informações contidas na tabela de tempo médio por ensaio e na média de lotes analisados, foi possível calcular o tempo médio gasto na análise de cada lote para um ensaio específico, expresso em minutos. Essa métrica serviu como base para avaliar como a frequência dos ensaios foi reduzida, conforme discutido anteriormente no Capítulo 5.

De maneira análoga, usando os dados fornecidos na tabela de tempos médios dos ensaios e na tabela da nova periodicidade de análise após a mitigação do risco, pudemos calcular o novo tempo médio gasto na análise de cada lote para os ensaios em questão. Isso permitiu quantificar as mudanças na eficiência da análise após a implementação das medidas de mitigação de risco.

Ao somarmos os tempos de análise de cada ensaio tanto antes quanto depois da mitigação do risco, conseguimos calcular como mostra na Tabela 5.2 a diferença de tempo que se fez notar. Essa diferença representa o tempo economizado como resultado das estratégias adotadas para a redução de ensaios analíticos. Essa economia de tempo não apenas oferece benefícios operacionais significativos, mas também pode ter implicações importantes para a eficiência geral do laboratório farmacêutico.

Tabela 5.2 – Tempo e Percentagem de Tempo Reduzido Após Mitigação do Risco em Estudo

		Tempo Efetivos Total	Tempo Total Pós Mitigação	Tempo Reduzido	% Reduzida
Ativos	minutos	49215,53	45488,50	3727,02	7,57
	horas	820,26	758,14	62,12	
	dias	34,18	31,59	2,59	
Conservantes	minutos	4962,33	4565,71	396,62	7,99
	horas	82,71	76,10	6,61	
	dias	3,45	3,17	0,28	
Excipientes	minutos	16279,52	11094,84	5184,68	31,85
	horas	271,33	184,91	86,41	
	dias	11,31	7,70	3,60	
Total	minutos	70457,38	61149,05	9308,33	13,21
	horas	1174,29	1019,15	155,14	
	dias	48,93	42,46	6,46	

Na análise dos resultados obtidos, observamos que a mudança na periodicidade de análise para os ensaios analíticos de matérias-primas em um laboratório farmacêutico teve diferentes impactos em duas categorias principais: conservantes e API (Ingredientes Farmacêuticos Ativos). Ao examinarmos a mitigação de risco, notamos que a categoria de conservantes registou uma redução total maior na percentagem de ensaios analíticos, em comparação com a categoria de API.

No entanto, a análise vai além dos números de ensaios reduzidos e considera o tempo de análise economizado. Nesse aspeto, observamos um cenário diferente. A categoria de API apresentou uma redução significativamente maior no tempo de análise em comparação com a categoria de conservantes. Esse resultado é notável, pois sugere que, embora a categoria de conservantes tenha experimentado uma redução maior no número de ensaios, a categoria de API se beneficiou mais em termos de economia de tempo.

Contudo, isto acontece quando comparados os Tempos reduzidos. Quando voltamos a fazer a comparação dessas matérias primas em percentagem de tempo reduzido, é possível verificarmos, que este se mantém em concordância com o que é concluído no Capítulo 5.

Ainda assim, os resultados estando em conformidade com o apresentado no Capítulo 5, não tem uma diferença tão grande neste estudo, indicando que essa diferença pode surgir devido à categoria de API ter mais lotes analisados para cada ensaio em questão, bem como terem mais ensaios em estudo, o que proporcionou uma maior diferença na redução do tempo.

5.2 Redução Custos

Na avaliação da redução de custos, o primeiro passo consistiu em determinar os salários que seriam atribuídos aos técnicos analistas, tanto júnior quanto sénior, a fim de calcular o salário médio desses profissionais no laboratório EDOL. Os resultados dessa análise estão refletidos na Tabela 5.3, que apresenta os valores salariais considerados para a pesquisa.

Tabela 5.3 - Ordenado Praticado no Laboratório EDOL

Ordenado Júnior	Ordenado Sénior	Ordenado Médio
1100 €Liq./Mês	1500 €Liq./Mês	1300 €Liq./Mês

Primeiramente, é importante notar que o laboratório farmacêutico EDOL emprega para este estudo 2,5 técnicos analistas para conduzir ensaios analíticos nas suas matérias-primas. Para entender completamente os custos associados a esses técnicos, devemos considerar não apenas os seus salários, mas também os encargos sociais, especificamente a Taxa Social Única (TSU) em Portugal.

Os salários dos técnicos analistas são pagos mensalmente e, de acordo com a legislação portuguesa, são calculados com base em 14 meses por ano, levando em conta os subsídios de férias e Natal. Portanto, o salário base de cada técnico analista deve ser multiplicado por 14 e depois dividido por 12 para calcular o valor médio mensal de pagamento.

Além do salário base, a empresa também é obrigada a contribuir para a TSU. A TSU é dividida em duas partes: uma parte é suportada pelo trabalhador (11%), enquanto a outra parte é suportada pelo empregador (23,75%). Portanto, a empresa EDOL é responsável por cobrir a parte do empregador da TSU para seus técnicos analistas.

Com base nessas considerações, podemos calcular o custo anual total da empresa com seus técnicos analistas, como mostrado na Tabela 5.4. Isso inclui o salário base médio mensal multiplicado pelo número de técnicos analistas e o valor da TSU que a empresa deve pagar por cada técnico.

Tabela 5.4 – Custos Anuais à Empresa Devidos Pagamento de Ordenados

Ordenado Mensal à Empresa Por Técnico	Ordenado Total Mensal à Empresa	Ordenado Total Anual à Empresa
1865,5 €/Mês	4663,75 €/Mês	65293 €/Ano

Conforme apresentado nos dados da Tabela 5.2, foi possível calcular a percentagem de tempo reduzido devido à implementação da redução de ensaios analíticos. Essa redução de tempo não apenas otimiza os recursos humanos, mas também tem um impacto direto nas despesas da empresa. Com base na percentagem de redução de tempo anual, bem como no valor que o laboratório despendia para pagar os ordenados anuais, chegamos à conclusão de que a empresa é capaz de economizar quase 10 mil euros por ano graças a essa estratégia de redução, como mostra na Tabela 5.5

Tabela 5.5 - Custo Economizado Através do Estudo Elaborado

Ordenado Total Anual à Empresa	Dinheiro Poucado Anualmente
65 292,50 €	8 625,98 €

Essa economia considerável é um resultado tangível e valioso da pesquisa. Demonstramos que a análise de risco desempenhou um papel fundamental na tomada de decisões informadas, permitindo à empresa não apenas manter os padrões de qualidade necessários, mas também otimizar seus custos operacionais de maneira significativa. Isso não só contribui para a eficiência financeira da empresa, mas também pode abrir portas para investimentos adicionais em pesquisa e desenvolvimento, promovendo inovação no setor farmacêutico.

No entanto, é importante ressaltar que a análise de risco não foi completa para a categoria dos excipientes, abrangendo apenas 11 das 126 matérias-primas. Para essas 11 matérias-primas, identificamos aquelas que tiveram a melhor redução de tempo, as que tiveram uma redução normal e as que apresentaram a melhor performance geral.

Dessa forma foi possível calcular uma perspectiva para cada uma matéria prima identificada como a pior, melhor e normal, e depois saber como seria, se tivessem sido realizadas para as 126 MP's, como mostra na Tabela 5.6.

Tabela 5.6 - Tempo e Percentagem de Tempo Reduzido Após Mitigação do Risco em Estudo Extrapolado Para as 126 MP de Excipientes, Utilizando três Perspetivas Diferentes

		Tempo Efetivos Total	Tempo Total Pós Mitigação	Tempo Reduzido 1 MP	Tempo Reduzido 126 MP	% Reduzida
Perspetiva Pior	minutos	1640	1600	40	3,50	2,44
	horas	27,33	26,67	0,67		
	dias	1,14	1,11	0,03		
Perspetiva Realista	minutos	490	156,67	332,12	29,17	68,03
	horas	8,17	2,61	5,56		
	dias	0,34	0,11	0,23		
Perspetiva Melhor	minutos	1980	471,43	1508,57	132,00	76,19
	horas	33	7,86	25,14		
	dias	1,38	0,33	1,05		

Nesta nova análise, consideramos não apenas as reduções nos ensaios para os Ingredientes Farmacêuticos Ativos (APIs) e conservantes, como também estendemos nossa avaliação para incluir as 126 Matérias-Primas (MPs) dos excipientes.

É importante destacar que essa análise representa uma extrapolação dos resultados obtidos até ao momento. Assim, iremos continuar a abordar essa questão sob as três perspetivas apresentadas na Tabela 5.7 do nosso estudo. Isso irá permitir avaliar de forma abrangente os impactos da redução de ensaios analíticos e entender as implicações em relação ao tempo necessário para a realização das mesmas.

Tabela 5.7 - Tempo e Percentagem de Tempo Reduzido Após Mitigação do Risco em Estudo Extrapolado Para Todas as MP Incluído as 126 MP de Excipientes, Utilizando três Perspetivas Diferentes

		Tempo Efetivos Total	Tempo Total Pós Mitigação	Tempo Reduzido	% Reduzida
Total Perspetiva Pior	dias	192,43	182,46	9,96	5,18
Perspetiva Realista	dias	91,80	56,17	35,63	38,81
Total Perspetiva Melhor	dias	222,18	83,71	138,46	62,32

Considerando que o custo anual de pagamento dos técnicos não será afetado por essa redução, os números apresentados revelam que a empresa tem a capacidade de economizar um montante considerável de recursos financeiros como mostra na Tabela 5.8.

Tabela 5.8 - Custo Economizado Através do Estudo Extrapolado Para Todas as MP Incluído as 126 MP de Excipientes, Utilizando três Perspetivas Diferentes

	Ordenado Total Anual à Empresa	Dinheiro Poucado Anualmente
Perspetiva Pior	65 292,50 €	3 380,90 €/ano
Perspetiva Realista		25 341,27 €/ano
Perspetiva Melhor		40 690,97 €/ano

Inicialmente, é notável que a economia gerada pela redução de ensaios analíticos em 11 matérias-primas de excipientes tinha sido de 8 000 €. /ano Isso indica um impacto financeiro positivo para a empresa farmacêutica nessa primeira fase da avaliação.

Entretanto, a extrapolação desses resultados para 126 matérias-primas revela uma perspectiva interessante. A perspectiva pior, que prevê uma economia 3380,90 €/ano, sugere que, ao expandir essa estratégia para um conjunto maior de matérias-primas, os benefícios financeiros podem ser menos expressivos do que inicialmente esperado.

A perspectiva realista, com uma economia estimada de 25 000 €/ano, parece indicar um equilíbrio entre os custos e os benefícios da redução de ensaios em um cenário mais amplo. Isso sugere que, mesmo com um aumento substancial no número de matérias-primas consideradas, ainda é possível obter uma economia financeira razoável.

Por fim, a perspectiva melhor, com uma economia de 40690,97 €/ano, demonstra um cenário otimista em que a estratégia de redução de ensaios analíticos em um laboratório farmacêutico resulta em economias significativas. Isso pode ser devido a uma gestão eficiente dos recursos, otimização de processos ou outras variáveis que contribuem para maximizar os benefícios.

No entanto, é importante notar que, embora a perspectiva pior possa economizar menos dinheiro, ela ainda representa uma economia considerável. Além disso, as perspectivas realistas e melhor indicam que, mesmo com desafios, a estratégia pode ser vantajosa em termos económicos.

Portanto, com a combinação desses dois fatores - redução de tempo e economia financeira - podemos afirmar que a estratégia de redução de ensaios analíticos em matérias-primas provou ser bem-sucedida. Isso não apenas demonstra a eficácia da abordagem, mas também a sua viabilidade em um contexto mais amplo dentro do laboratório farmacêutico. No entanto, é importante continuar a monitorizar e ajustar a nossa estratégia à medida que novos dados e desafios surgem, garantindo assim que mantemos e maximizamos esses benefícios ao longo do tempo.

6 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

O propósito principal deste estudo reside na investigação e análise em profundidade da redução de ensaios analíticos em matérias-primas dentro do contexto de um laboratório farmacêutico. O objetivo central é aprimorar a gestão de riscos associada a esta abordagem, garantindo a manutenção da qualidade das matérias-primas e do produto final, buscando simultaneamente como vantagem reduzir o tempo e os custos relacionados às análises.

Ao longo deste trabalho de investigação, procedemos à análise exaustiva de várias metodologias de gestão de riscos, cada uma com as suas particularidades específicas. Apesar das notórias diferenças entre essas abordagens, esta análise permitiu-nos compreender quais ferramentas e técnicas são mais adequadas a diferentes tipos de projetos, bem como identificar melhorias que podem ser implementadas nas metodologias existentes para ajustá-las aos projetos conduzidos pelo EDOL. Adicionalmente, destacou-se o facto de muitas das metodologias estudadas partilharem características comuns consideradas cruciais para o êxito na gestão de riscos, como a identificação precoce e iterativa de riscos, assim como a monitorização contínuo e controlo dos riscos e respetivos planos de resposta.

Para conduzir esta análise, procedemos à identificação de riscos e à caracterização dos potenciais danos associados com base nas informações disponibilizadas pela empresa entre os anos de 2012 e 2022. Esta informação foi obtida a partir das fichas de dados de segurança dos produtos, através de diálogos com os colaboradores e responsáveis da empresa e por meio de observações diretas nos locais de trabalho. Uma vez identificados os riscos, sobressaiu um risco particularmente significativo: à possível redução de um ensaio específico numa matéria-prima, ser consequência a não deteção de defeitos e, por conseguinte, haver impacto adverso na qualidade da matéria prima, processo de fabrico e do produto final.

Para a realização desta avaliação de risco, optámos pela metodologia FMECA, seleccionada devido à sua adaptação à empresa e à disponibilidade e viabilidade de recolha de dados. A recolha de dados necessária para estas avaliações permitiu não só a atualização da base de dados da empresa no que concerne a dados de avaliação das matérias-primas, mas também a realização de estudos estatísticos elucidativos para as mesmas.

A avaliação de risco possibilitou a identificação das situações de maior criticidade para cada matéria-prima, permitindo classificá-las como riscos aceitáveis, não aceitáveis ou sujeitos a uma decisão. Os resultados globais da análise de risco revelaram que 10% dos riscos eram considerados aceitáveis, 67% eram classificados como não aceitáveis e 22% careciam de uma decisão. Destacamos, em particular, os ensaios de característica, que apresentaram o maior número de riscos aceitáveis, e os ensaios de identificação, que registaram o maior número de riscos não aceitáveis. Contudo, importa notar que muitos outros tipos de ensaios também apresentaram valores consideráveis de risco não aceitável.

Posteriormente, procedemos à análise de mitigação de risco, com o objetivo de converter todos os riscos em categorias aceitáveis e determinar as novas periodicidades dos ensaios analíticos para as várias matérias-primas. Esta análise permitiu identificar as reduções analíticas nas diferentes categorias de matérias-primas. Observámos que se expecta com este estudo:

- Os API venham a reduzir 15,9% dos seus ensaios.
- Os Conservantes venham a reduzir 29,0% dos seus ensaios.
- Os Excipientes venham a reduzir 39,3% dos seus ensaios.

No total, registou-se uma expectativa de redução de 26,41% em todos os ensaios analíticos estudados.

Uma vez mais, salientamos que os ensaios de característica foram os que sofreram a maior redução analítica total, enquanto os ensaios de identificação foram os que menos reduções analíticas obteve. No conjunto de 571 ensaios analíticos avaliados é expectável que:

- 422 não sofram reduções
- 29 sejam reduzidos a 1 em cada 3 lote
- 54 sejam reduzidos a 1 em cada 5 lotes
- 7 sejam reduzidos a 1 em cada 7 lotes
- 33 sejam reduzidos a 1 em cada 10 lotes
- 26 sejam redução analítica total

Esta avaliação também nos permitiu calcular o impacto da redução de tempos de ensaio para o laboratório EDOL:

- Os API reduziram 7,57% do tempo gasto na realização de todos os seus ensaios analíticos.
- Os Conservantes reduziram 7,99% do tempo gasto na realização de todos os seus ensaios analíticos.

- Os Excipientes reduziram 31,85% do tempo gasto na realização de todos os seus ensaios analíticos.

No total, observou-se uma redução de 13,21% do tempo gasto na realização de todos os ensaios analíticos.

Adicionalmente, efetuámos uma análise de custo-benefício, concluindo que esta redução de 13,21% do tempo se irá traduzir numa economia estimada de cerca de 8 000 €/ano.

Importa, contudo, referir que estas avaliações foram realizadas apenas para 11 das 126 matérias-primas dos excipientes. Efetuando uma extrapolação para uma análise mais abrangente que considerasse todas as matérias-primas disponíveis no EDOL, estimámos uma economia potencial realista de aproximadamente 25 000 €/ano.

Em suma, com base nas avaliações efetuadas, podemos concluir que as condições para a redução de ensaios analíticos em matérias-primas no laboratório EDOL são favoráveis.

6.1 Trabalhos Futuros

Ao longo do desenvolvimento desta dissertação, deparei-me com desafios e obstáculos notáveis. Inicialmente, a carência de conhecimento no âmbito farmacêutico suscitou dificuldades na pesquisa e seleção de informações pertinentes e confiáveis para conduzir a investigação. A vasta quantidade de informações disponíveis online tornou complexa a tarefa de discernir o que era fidedigno e relevante, e o que não o era. No entanto, apesar dos percalços enfrentados ao longo deste projeto, é indubitável o êxito da implementação do estudo que aqui se realizou. Este trabalho representa um passo significativo na compreensão e gestão dos riscos associados à redução de ensaios analíticos em matérias-primas em laboratórios farmacêuticos.

Recomenda-se que, em prol da contínua mitigação do risco, se proceda a uma subsequente análise e avaliação dos riscos, após a implementação das medidas de controlo e prevenção propostas neste estudo na empresa. É imperativo aferir a eficácia da análise de riscos anteriormente efetuada e a capacidade das medidas implementadas em atenuar os riscos identificados.

À medida que novos dados decorrentes de todas as avaliações efetuadas neste estudo se vão completando, é crucial dar continuidade à avaliação e refinamento desta análise de risco. Trata-se de um trabalho contínuo, uma vez que o risco jamais deixará de ser uma variável presente ao longo do tempo.

Além disso, é importante considerar tornar as análises de riscos e outros projetos da empresa mais acessíveis a todos os colaboradores, por meio de um software mais intuitivo e facilmente acessível. Ao adotar essa abordagem de gestão de laboratório, a empresa estará mais bem preparada para gerir seus projetos de forma eficaz.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Stephen Cooter, "Review of PJ Lisa's Assault on Medical Freedom," vol. IV, no. 1, pp. 21–23.
- [2] INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. "Medicamentos Genéricos." Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/40_Qualidade_MG.pdf/75190f3a-3d85-4aa4-a9b1-083cab406556?version=1.0
- [3] International Electrotechnical Commission (IEC). "IEC/FDIS 31010 Risk Management-Risk Assessment Techniques Gestion des Risques-Techniques d'Évaluation des Risques," 2009.
- [4] Beckman, N. E., Bierhoff, K., & Aldrich, J. "Verifying correct usage of atomic blocks and typestate," ACM SIGPLAN Notices, vol. 43, no. 10, pp. 227–244, Oct. 2008. doi: 10.1145/1449955.1449783.
- [5] Taipa. "Gestão de Riscos Corporativos: Por Que Implementar?" Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: <https://taipa.com.br/blog/gestao-de-riscos-corporativos-por-que-ela-e-importante>
- [6] Veiga, R. "Metodologias de Avaliação dos Riscos". Dashofer, 2006. [Online]. Available: www.dashofer.pt
- [7] European Medicines Agency (EMA). "Committee for Human Medicinal Products ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management," 2015. [Online]. Available: www.ema.europa.eu/contact
- [8] International Electrotechnical Commission (IEC). "IEC 61515:1995 – Mineral Insulated Thermocouple Cables and Thermocouples," 1995.
- [9] The Pensions Regulator. "Internal Control and Risk Management - At a Glance." Accessed: Sep. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.thepensionsregulator.gov.uk/en/document-library/code-related-guidance/internal-controls-good-pension-scheme-governance>
- [10] DL n.o 102_2009, Artigo 4.º, "Regime Jurídico da Promoção da Segurança e Saúde no Trabalho", Sep. 2009.
- [11] Instituto Português da Qualidade (IPQ). "NP 4397, Sistemas de Gestão da Segurança e Saúde do Trabalho - Requisitos," 2008. [Online]. Available: www.ipq.pt
- [12] EDOL, "Documento Interno 'Process flowchart.'"
- [13] EDOL, "Documento Interno 'Validação de Métodos Analíticos'".
- [14] European Medicines Agency (EMA). "ICH Topic Q7 - Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients Step 5 Note for Guidance on Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients," Nov. 2000. [Online]. Available: <http://www.emea.eu.int>
- [15] Jennifer V. Blackhurst, Kevin P. Scheibe, and Danny J. Johnson, "Supplier risk assessment and monitoring for the automotive industry," *International Journal of Physical Distribution & Logistics Management*, p. 144, Mar. 2008.

- [16] Hallikas, J., Karvonen, I., Pulkkinen, U., Veli-Matti, V., & Tuominen, M. "Risk Management Processes in Supplier Networks," *International Journal of Production Economics*, vol. 90, no. 1, pp. 47–58, 2004. doi: 10.1016/j.ijpe.2004.02.007.
- [17] DEXCAR. "Os Principais Riscos Ocupacionais da Indústria Farmacêutica." Accessed: Aug. 28, 2023. [Online]. Available: <https://dexcar.com.br/industria-farmaceutica/>
- [18] FDA, "What We Do." Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
- [19] EMA, "Who We Are." Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: ema.europa.eu/en/about-us/whowe-are
- [20] PMDA, "Our Philosophy." Accessed: Sep. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0007.html>
- [21] Infarmed, "Apresentação", Accessed: Sep. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
- [22] Comissão Europeia, "Cooperação internacional no domínio dos produtos farmacêuticos", [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/international-cooperation-pharmaceuticals_pt#rela%C3%A7%C3%B5es-multilaterais
- [23] EMA, "International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)." Accessed: Aug. 25, 2023. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use>
- [24] International Council for Harmonisation (ICH). "Mission." Accessed: Aug. 28, 2023. [Online]. Available: <https://ich.org/page/mission>
- [25] ISO, "Strategy 2030." Accessed: Sep. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.iso.org/strategy2030.html>
- [26] European Patients' Academy (EUPATI). "Relatório do Ensaio Clínico." [Online]. Available: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/relatorio-do-ensaio-clinico/?lang=pt-pt>
- [27] Infarmed, "Relatórios periódicos de segurança - conclusões da avaliação única." Accessed: Sep. 11, 2023. [Online]. Available: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/informacao-seguranca/relat_peri_seguranca_conclusoes
- [28] H. Santos, "Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária," *Ordem dos Farmacêuticos*, Lisboa.
- [29] E. EQDM, "Programme to rationalise international GMP inspections of active pharmaceutical ingredients/active substances manufacturers," pp. 1–7, 2018.
- [30] Diário da República, "Decreto de Lei nº 176/2006," Aug. 2006.
- [31] EMA, "Autorização de introdução de mercado." Accessed: Sep. 02, 2023. [Online]. Available: ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketingauthorisation-step-step.

- [32] WHO, "WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles – Annex 3 - Technical Report Series, No. 961," 2011.
- [33] International Organization for Standardization (ISO). "IEC/FDIS 31010 Risk Management-Risk Assessment Techniques Gestion des Risques-Techniques d'Évaluation des Risques," 2009.
- [34] ISO, "Risk management-Guidelines INTERNATIONAL STANDARD ISO 31000 ISO 31000:2018(E) ii COPYRIGHT PROTECTED DOCUMENT Published in Switzerland," 2018.
- [35] Hillson, D., & Murray-Webster, R. "Understanding and Managing Risk Attitude". Routledge, 2017. doi: 10.4324/9781315235448.
- [36] Project Management Institute., *A Guide to the Project Management Body of Knowledge*. 2017.
- [37] Reason, J. "Managing the Risks of Organizational Accidents". Routledge, 2016. doi: 10.4324/9781315543543.
- [38] Wong, A. W., & Datla, A. "Assay and Stability Testing," in "Encyclopedia of Analytical Science", 2nd ed., Elsevier, 2005, pp. 335–358. doi: 10.1016/S0149-6395(05)80057-1.
- [39] QBD, "Life Sciences Insights." Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: <https://qbdgroup.com/en/blog/factors-influencing-the-stability-of-medicinal-products/>
- [40] Corrosionpedia. "Chemical Stability." Accessed: Sep. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.corrosionpedia.com/definition/25/chemical-stability>
- [41] ECA, "Stability by Design - Guidelines for Assessing & Controlling Physical Stability." Accessed: Sep. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/stability-by-design-guidelines-for-assessing-controlling-physical-stability>
- [42] Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS). "Understanding a Material Safety Data Sheet (MSDS)." [Online]. Available: https://www.ccohs.ca/products/supplements/msds_ftss/msds_understand.html
- [43] Stamatis, D. H. "Failure Mode and Effect Analysis (FMEA): From Theory to Execution". Milwaukee, WI: Quality Press, 2003.
- [44] Medical Device and Diagnostic Industry (MDDI). "Using FMEA to Develop Alternatives to Batch Testing." Accessed: Sep. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.mddionline.com/news/using-fmea-develop-alternatives-batch-testing>
- [45] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). "Hierarchy of Controls." Accessed: Aug. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/>
- [46] Bass, L. "Products Liability: Design and Manufacturing Defects". Washington, D.C.: Bureau of National Affairs, 1986.
- [47] Akash, M. S. H., & Rehman, K. "Essentials of Pharmaceutical Analysis". Singapore: Springer Nature Singapore, 2020. doi: 10.1007/978-981-15-1547-7.
- [48] Pharmatutor, "Pharmaceutical Analysis." [Online]. Available: <https://www.pharmatutor.org/pharma-analysis>
- [49] A. A. Abbas, "Introduction to Chemical Analysis," Al-Mustansiriyah University, College of Science, Department of Chemistry, 2019. [Online]. Available: https://uomustansiriyah.edu.iq/media/lectures/4/4_2019_04_11!08_18_37_AM.pdf

- [50] Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. "An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)," *Biometrika*, vol. 52, no. 3-4, pp. 591-611, 1965.
- [51] Ghasemi, A., & Zahediasl, S. "Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians," *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 10, no. 2, pp. 486–489, Dec. 2012. doi: 10.5812/ijem.3505.
- [52] Rosner, B. "Fundamentals of Biostatistics". 7th ed. Boston, MA: Cengage Learning, 2010.
- [53] Montgomery, D. C., Peck, E. A., & Vining, G. G. "Introduction to Linear Regression Analysis", 5th ed. Wiley Series in Probability and Statistics, 2012. doi: 10.4236/ojs.2018.86059.
- [54] Zar, J. H. "Biostatistical Analysis". 5th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall/Pearson, 2010.
- [55] Wilcoxon, F. "Individual Comparisons by Ranking Methods," *Biometrics Bulletin*, vol. 1, no. 6, pp. 80-83, 1945.
- [56] Mann, H. B., & Whitney, D. R. "On a Test of Whether One of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other," *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 18, no. 1, pp. 50-60, 1947.
- [57] Requeijo, J., & Pereira, Z. "Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos", 2a ed. Almada: Fundação da Faculdade de Ciências e Tecnologia Universidade Nova de Lisboa, 2012.
- [58] Pyzdek, T., & Keller, P. A. "The Six Sigma Handbook", 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2014.
- [59] Oakland, J. S. "Statistical Process Control", 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2003.
- [60] World Health Organization (WHO). "Annex 4 WHO Guidelines for Sampling of Pharmaceutical Products and Related Materials," *WHO Technical Report Series*, No. 961, 2011.
- [61] Minnesota Department of Health (MDH). "MDH Health Risk Assessment Methods: Incorporation of Human Equivalent Dose Calculations into Derivation of Oral Reference Doses." Accessed: Sep. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/hedrefguide.pdf>
- [62] Cousineau, D., & Chartier, S. "Outliers Detection and Treatment: A Review," *International Journal of Psychological Research*, vol. 3, no. 1, pp. 58–67, Jun. 2010. doi: 10.21500/20112084.844.
- [63] Oliveira, C. C., Granato, D., Caruso, M. S. F., & Sakuma, A. M. "Manual para Elaboração de Cartas de Controle para Monitorização de Processos de Medição Quantitativos em Laboratórios de Ensaio". São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2013.
- [64] 1Factory. "A Guide to Process Capability (Cp, Cpk) and Process Performance (Pp, Ppk)." Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.1factory.com/quality-academy/guide-to-process-capability-analysis-cp-cpk-pp-ppk>

ANEXO A - PARÂMETROS ESTATÍSTICOS

As figuras A.1, A.2, A.3 e A.4 a seguir apresentadas foram utilizadas para apoiar e substantiar as análises apresentadas neste trabalho. As figuras fornecem uma apresentação clara dos dados estatísticos, utilizado nos cálculos estatísticos.

$f \backslash n$	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0.7071	0.7071	0.6872	0.6646	0.6431	0.6233	0.6052	0.5888	0.5739
2	-	0.0000	0.1677	0.2413	0.2806	0.3031	0.3164	0.3244	0.3291
3	-	-	-	0.0000	0.0875	0.1401	0.1743	0.1976	0.2141
4	-	-	-	-	-	0.0000	0.0561	0.0947	0.1224
5	-	-	-	-	-	-	-	0.0000	0.0399

$f \backslash n$	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	0.5601	0.5475	0.5359	0.5251	0.5150	0.5056	0.4968	0.4886	0.4808	0.4734
2	0.3315	0.3325	0.3325	0.3318	0.3306	0.3290	0.3273	0.3253	0.3232	0.3211
3	0.2260	0.2347	0.2412	0.2460	0.2495	0.2521	0.2540	0.2553	0.2561	0.2565
4	0.1429	0.1586	0.1707	0.1802	0.1878	0.1939	0.1988	0.2027	0.2059	0.2085
5	0.0695	0.0922	0.1099	0.1240	0.1353	0.1447	0.1524	0.1587	0.1641	0.1686
6	0.0000	0.0303	0.0539	0.0727	0.0880	0.1005	0.1109	0.1197	0.1271	0.1334
7	-	-	0.0000	0.0240	0.0433	0.0593	0.0725	0.0837	0.0932	0.1013
8	-	-	-	-	0.0000	0.0196	0.0359	0.0496	0.0612	0.0711
9	-	-	-	-	-	-	0.0000	0.0163	0.0303	0.0422
10	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0000	0.0140

$f \backslash n$	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	0.4643	0.4590	0.4542	0.4493	0.4450	0.4407	0.4366	0.4328	0.4291	0.4254
2	0.3185	0.3156	0.3126	0.3098	0.3069	0.3043	0.3018	0.2992	0.2968	0.2944
3	0.2578	0.2571	0.2563	0.2554	0.2543	0.2533	0.2522	0.2510	0.2499	0.2487
4	0.2119	0.2131	0.2139	0.2145	0.2148	0.2151	0.2152	0.2151	0.2150	0.2148
5	0.1736	0.1764	0.1787	0.1807	0.1822	0.1836	0.1848	0.1857	0.1864	0.1870
6	0.1399	0.1443	0.1480	0.1512	0.1539	0.1563	0.1584	0.1601	0.1616	0.1630
7	0.1092	0.1150	0.1201	0.1245	0.1283	0.1316	0.1346	0.1372	0.1395	0.1415
8	0.0804	0.0878	0.0941	0.0997	0.1046	0.1089	0.1128	0.1162	0.1192	0.1219
9	0.0530	0.0618	0.0696	0.0764	0.0823	0.0876	0.0923	0.0965	0.1002	0.1036
10	0.0263	0.0368	0.0459	0.0539	0.0610	0.0672	0.0728	0.0778	0.0822	0.0862
11	0.0000	0.0122	0.0228	0.0321	0.0403	0.0476	0.0540	0.0598	0.0650	0.0697
12	-	-	0.0000	0.0107	0.0200	0.0284	0.0358	0.0424	0.0483	0.0537
13	-	-	-	-	0.0000	0.0094	0.0178	0.0253	0.0320	0.0381
14	-	-	-	-	-	-	0.0000	0.0084	0.0159	0.0227
15	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0000	0.0076

Figura A.1 - Coeficientes a_i para o teste de normalidade de Shapiro- Wilk.

n \ P	0.01	0.02	0.05	0.1	0.5	0.9	0.95	0.98	0.99
3	0.753	0.756	0.767	0.789	0.959	0.998	0.999	1.000	1.000
4	0.687	0.707	0.748	0.792	0.935	0.987	0.992	0.996	0.997
5	0.686	0.715	0.762	0.806	0.927	0.979	0.986	0.991	0.993
6	0.713	0.743	0.788	0.826	0.927	0.974	0.981	0.986	0.989
7	0.730	0.760	0.803	0.838	0.928	0.972	0.979	0.985	0.988
8	0.749	0.778	0.818	0.851	0.932	0.972	0.978	0.984	0.987
9	0.764	0.791	0.829	0.859	0.935	0.972	0.978	0.984	0.986
10	0.781	0.806	0.842	0.869	0.938	0.972	0.978	0.983	0.986
11	0.792	0.817	0.850	0.876	0.940	0.973	0.979	0.984	0.986
12	0.805	0.828	0.859	0.883	0.943	0.973	0.979	0.984	0.986
13	0.814	0.837	0.866	0.889	0.945	0.974	0.979	0.984	0.986
14	0.825	0.846	0.874	0.895	0.947	0.975	0.980	0.984	0.986
15	0.835	0.855	0.881	0.901	0.950	0.975	0.980	0.984	0.987
16	0.844	0.863	0.887	0.906	0.952	0.976	0.981	0.985	0.987
17	0.851	0.869	0.892	0.910	0.954	0.977	0.981	0.985	0.987
18	0.858	0.874	0.897	0.914	0.956	0.978	0.982	0.986	0.988
19	0.863	0.879	0.901	0.917	0.957	0.978	0.982	0.986	0.988
20	0.868	0.884	0.905	0.920	0.959	0.979	0.983	0.986	0.988
21	0.873	0.888	0.908	0.923	0.960	0.980	0.983	0.987	0.989
22	0.878	0.892	0.911	0.926	0.961	0.980	0.984	0.987	0.989
23	0.881	0.895	0.914	0.928	0.962	0.981	0.984	0.987	0.989
24	0.884	0.898	0.916	0.930	0.963	0.981	0.984	0.987	0.989
25	0.888	0.901	0.918	0.931	0.964	0.981	0.985	0.988	0.989
26	0.891	0.904	0.920	0.933	0.965	0.982	0.985	0.988	0.989
27	0.894	0.906	0.923	0.935	0.965	0.982	0.985	0.988	0.990
28	0.896	0.908	0.924	0.936	0.966	0.982	0.985	0.988	0.990
29	0.898	0.910	0.926	0.937	0.966	0.982	0.985	0.988	0.990
30	0.900	0.912	0.927	0.939	0.967	0.983	0.985	0.988	0.990
31	0.902	0.914	0.929	0.940	0.967	0.983	0.986	0.988	0.990
32	0.904	0.915	0.930	0.941	0.968	0.983	0.986	0.988	0.990
33	0.906	0.917	0.931	0.942	0.968	0.983	0.986	0.989	0.990
34	0.908	0.919	0.933	0.943	0.969	0.983	0.986	0.989	0.990
35	0.910	0.920	0.934	0.944	0.969	0.984	0.986	0.989	0.990
36	0.912	0.922	0.935	0.945	0.970	0.984	0.986	0.989	0.990
37	0.914	0.924	0.936	0.946	0.970	0.984	0.987	0.989	0.990
38	0.916	0.925	0.938	0.947	0.971	0.984	0.987	0.989	0.990
39	0.917	0.927	0.939	0.948	0.971	0.984	0.987	0.989	0.991
40	0.919	0.928	0.940	0.949	0.972	0.985	0.987	0.989	0.991
41	0.920	0.929	0.941	0.950	0.972	0.985	0.987	0.989	0.991
42	0.922	0.930	0.942	0.951	0.972	0.985	0.987	0.989	0.991
43	0.923	0.932	0.943	0.951	0.973	0.985	0.987	0.990	0.991
44	0.924	0.933	0.944	0.952	0.973	0.985	0.987	0.990	0.991
45	0.926	0.934	0.945	0.953	0.973	0.985	0.988	0.990	0.991
46	0.927	0.935	0.945	0.953	0.974	0.985	0.988	0.990	0.991
47	0.928	0.936	0.946	0.954	0.974	0.985	0.988	0.990	0.991
48	0.929	0.937	0.947	0.954	0.974	0.985	0.988	0.990	0.991
49	0.929	0.939	0.947	0.955	0.974	0.985	0.988	0.990	0.991
50	0.930	0.938	0.947	0.955	0.974	0.985	0.988	0.990	0.991

Figura A.2 - Coeficientes a_i para o teste de normalidade de Shapiro- Wilk.

$$x: P\{T_n \leq x\} = p$$

$\backslash p$	0.75	0.8	0.85	0.9	0.925	0.95	0.975	0.99	0.995	0.999	0.9995
n											
1	1.000	1.376	1.963	3.078	4.165	6.314	12.706	31.821	63.657	318.31	636.62
2	0.816	1.061	1.386	1.886	2.282	2.920	4.303	6.985	9.925	22.327	31.599
3	0.765	0.978	1.250	1.638	1.924	2.353	3.182	4.541	5.841	10.215	12.924
4	0.741	0.941	1.190	1.533	1.778	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610
5	0.727	0.920	1.156	1.476	1.699	2.015	2.571	3.365	4.032	5.893	6.869
6	0.718	0.906	1.134	1.440	1.650	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959
7	0.711	0.896	1.119	1.415	1.617	1.895	2.365	2.998	3.499	4.785	5.408
8	0.706	0.889	1.108	1.397	1.592	1.880	2.308	2.896	3.355	4.501	5.041
9	0.703	0.883	1.100	1.383	1.574	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781
10	0.700	0.879	1.093	1.372	1.559	1.812	2.228	2.784	3.169	4.144	4.587
11	0.697	0.876	1.088	1.363	1.548	1.796	2.201	2.718	3.108	4.025	4.437
12	0.695	0.873	1.083	1.356	1.538	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318
13	0.694	0.870	1.079	1.350	1.530	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221
14	0.692	0.868	1.076	1.345	1.523	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140
15	0.691	0.866	1.074	1.341	1.517	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073
16	0.690	0.865	1.071	1.337	1.512	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015
17	0.689	0.863	1.069	1.333	1.508	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965
18	0.688	0.862	1.067	1.330	1.504	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922
19	0.688	0.861	1.066	1.328	1.500	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883
20	0.687	0.860	1.064	1.325	1.497	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850
21	0.686	0.859	1.063	1.323	1.494	1.721	2.080	2.518	2.831	3.527	3.819
22	0.686	0.858	1.061	1.321	1.492	1.717	2.074	2.508	2.819	3.505	3.792
23	0.685	0.858	1.060	1.319	1.489	1.714	2.069	2.500	2.807	3.485	3.768
24	0.685	0.857	1.059	1.318	1.487	1.711	2.064	2.492	2.797	3.467	3.745
25	0.684	0.856	1.058	1.316	1.485	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725
26	0.684	0.856	1.058	1.315	1.483	1.706	2.056	2.479	2.779	3.435	3.707
27	0.684	0.855	1.057	1.314	1.482	1.703	2.052	2.473	2.771	3.421	3.690
28	0.683	0.855	1.056	1.313	1.480	1.701	2.048	2.467	2.763	3.408	3.674
29	0.683	0.854	1.055	1.311	1.479	1.699	2.045	2.462	2.758	3.396	3.659
30	0.683	0.854	1.055	1.310	1.477	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646
35	0.682	0.852	1.052	1.306	1.472	1.690	2.030	2.438	2.724	3.340	3.591
40	0.681	0.851	1.050	1.303	1.468	1.684	2.021	2.423	2.704	3.307	3.551
45	0.680	0.850	1.049	1.301	1.465	1.679	2.014	2.412	2.690	3.281	3.520
50	0.679	0.849	1.047	1.299	1.462	1.676	2.009	2.403	2.678	3.261	3.496
55	0.679	0.848	1.046	1.297	1.460	1.673	2.004	2.396	2.668	3.245	3.476
60	0.679	0.848	1.045	1.296	1.458	1.671	2.000	2.390	2.660	3.232	3.460
65	0.678	0.847	1.045	1.295	1.457	1.669	1.997	2.385	2.654	3.220	3.447
70	0.678	0.847	1.044	1.294	1.456	1.667	1.994	2.381	2.648	3.211	3.435
75	0.678	0.846	1.044	1.293	1.454	1.665	1.992	2.377	2.643	3.202	3.425
80	0.678	0.846	1.043	1.292	1.453	1.664	1.990	2.374	2.639	3.195	3.416
85	0.677	0.846	1.043	1.292	1.453	1.663	1.988	2.371	2.635	3.189	3.409
90	0.677	0.846	1.042	1.291	1.452	1.662	1.987	2.368	2.632	3.183	3.402
95	0.677	0.845	1.042	1.291	1.451	1.661	1.985	2.366	2.629	3.178	3.396
100	0.677	0.845	1.042	1.290	1.451	1.660	1.984	2.364	2.626	3.174	3.390
120	0.677	0.845	1.041	1.289	1.449	1.658	1.980	2.358	2.617	3.160	3.373
150	0.676	0.844	1.040	1.287	1.447	1.655	1.976	2.351	2.609	3.145	3.357
200	0.676	0.843	1.039	1.286	1.445	1.653	1.972	2.345	2.601	3.131	3.340
q_p	0.674	0.842	1.036	1.282	1.440	1.645	1.960	2.326	2.576	3.090	3.291

Figura A.3 - Tabela de distribuição t student

n_2^b	$\alpha = .10$ n_1^a								$\alpha = .05$ n_1							
	4	5	6	7	8	9			4	5	6	7	8	9		
	T_L^c	T_U^c	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U
4	11-25	17-33	24-42	32-52	41-63	51-75			10-26	16-34	23-43	31-53	40-64	49-77		
5	12-28	19-36	26-46	34-57	44-68	54-81			11-29	17-38	24-48	33-58	42-70	52-83		
6	13-31	20-40	28-50	36-62	46-74	57-87			12-32	18-42	26-52	34-64	44-76	55-89		
7	14-34	21-44	29-55	39-66	49-79	60-93			13-35	20-45	27-57	36-69	46-82	57-96		
8	15-37	23-47	31-59	41-71	51-85	63-99			14-38	21-49	29-61	38-74	49-87	60-102		
9	16-40	24-51	33-63	43-76	54-90	66-105			14-42	22-53	31-65	40-79	51-93	62-109		
10	17-43	26-54	35-67	45-81	56-96	69-111			15-45	23-57	32-70	42-84	53-99	65-115		
11	18-46	27-58	37-71	47-86	59-101	72-117			16-48	24-61	34-74	44-89	55-105	68-121		
12	19-49	28-62	38-76	49-91	62-106	75-123			17-51	26-64	35-79	46-94	58-110	71-127		
13	20-52	30-65	40-80	52-95	64-112	78-129			18-54	27-68	37-83	48-99	60-116	73-134		
14	21-55	31-69	42-84	54-100	67-117	81-135			19-57	28-72	38-88	50-104	62-122	76-140		
15	22-58	33-72	44-88	56-105	69-123	84-141			20-60	29-76	40-92	52-109	65-127	79-146		
16	24-60	34-76	46-92	58-110	72-128	87-147			21-63	30-80	42-96	54-114	67-133	82-152		
17	25-63	35-80	47-97	61-114	75-133	90-153			21-67	32-83	43-101	56-119	70-138	84-159		
18	26-66	37-83	49-101	63-119	77-139	93-159			22-70	33-87	45-105	58-124	72-144	87-165		
19	27-69	38-87	51-105	65-124	80-144	96-165			23-73	34-91	46-110	60-129	74-150	90-171		
20	28-72	40-90	53-109	67-129	83-149	99-171			24-76	35-95	48-114	62-134	77-155	93-177		
21	29-75	41-94	55-113	69-134	85-155	102-177			25-79	37-98	50-118	64-139	79-161	95-184		
22	30-78	43-97	57-117	72-138	88-160	105-183			26-82	38-102	51-123	66-144	81-167	98-190		
23	31-81	44-101	58-122	74-143	90-166	108-189			27-85	39-106	53-127	68-149	84-172	101-196		
24	32-84	45-105	60-126	76-148	93-171	111-195			27-89	40-110	54-132	70-154	86-178	104-202		
25	33-87	47-108	62-130	78-153	96-176	114-201			28-92	42-113	56-136	72-159	89-183	107-208		
26	34-90	48-112	64-134	81-157	98-182	117-207			29-95	43-117	58-140	74-164	91-189	109-215		
27	35-93	50-115	66-138	83-162	101-187	120-213			30-98	44-121	59-145	76-169	93-195	112-221		
28	36-96	51-119	67-143	85-167	103-193	123-219			31-101	45-125	61-149	78-174	96-200	115-227		
29	37-99	53-122	69-147	87-172	106-198	126-225			32-104	47-128	63-153	80-179	98-206	118-233		
30	38-102	54-126	71-151	89-177	109-203	129-231			33-107	48-132	64-158	82-184	101-211	121-239		
31	39-105	55-130	73-155	92-181	111-209	132-237			34-110	49-136	66-162	84-189	103-217	123-246		
32	40-108	57-133	75-159	94-186	114-214	135-243			34-114	50-140	67-167	86-194	106-222	126-252		
33	41-111	58-137	77-163	96-191	117-219	138-249			35-117	52-143	69-171	88-199	108-228	129-258		
34	42-114	60-140	78-168	98-196	119-225	141-255			36-120	53-147	71-175	90-204	110-234	132-264		
35	43-117	61-144	80-172	100-201	122-230	144-261			37-123	54-151	72-180	92-209	113-239	135-270		
36	44-120	62-148	82-176	102-206	124-236	148-266			38-126	55-155	74-184	94-214	115-245	137-277		
37	45-123	64-151	84-180	105-210	127-241	151-272			39-129	57-158	76-188	96-219	117-251	140-283		
38	46-126	65-155	85-185	107-215	130-246	154-278			40-132	58-162	77-193	98-224	120-256	143-289		
39	47-129	67-158	87-189	109-220	132-252	157-284			41-135	59-166	79-197	100-229	122-262	146-295		
40	48-132	68-162	89-193	111-225	135-257	160-290			41-139	60-170	80-202	102-234	125-267	149-301		
41	49-135	69-166	91-197	114-229	138-262	163-296			42-142	61-174	82-206	104-239	127-273	151-308		
42	50-138	71-169	93-201	116-234	140-268	166-302			43-145	63-177	84-210	106-244	129-279	154-314		
43	51-141	72-173	95-205	118-239	143-273	169-308			44-148	64-181	85-215	108-249	132-284	157-320		
44	52-144	74-176	96-210	120-244	146-278	172-314			45-151	65-185	87-219	110-254	134-290	160-326		
45	53-147	75-180	98-214	123-248	148-284	175-320			46-154	66-189	88-224	112-259	137-295	163-332		
46	55-149	77-183	100-218	125-253	151-289	178-326			47-157	68-192	90-228	114-264	139-301	165-339		
47	56-152	78-187	102-222	127-258	154-294	181-332			48-160	69-196	92-232	116-269	141-307	168-345		
48	57-155	79-191	104-226	129-263	156-300	184-338			48-164	70-200	93-237	118-274	144-312	171-351		
49	58-158	81-194	106-230	132-267	159-305	187-344			49-167	71-204	95-241	120-279	146-318	174-357		
50	59-161	82-198	107-235	134-272	162-310	190-350			50-170	73-207	97-245	122-284	149-323	177-363		

^a n_1 = minimum of the two sample sizes.
^b n_2 = maximum of the two sample sizes.
^c T_L = lower critical value for the rank sum in the first sample.
^d T_U = upper critical value for the rank sum in the first sample.

Figura A.4 - Tabela de Distribuição teste U de Mann-Whitney

ANEXO B - ANÁLISE DE RISCO

Os anexos abaixo contêm tabelas B.1, B.2 e B.3 que desempenham um papel crucial na fundamentação das análises discutidas neste estudo. As tabelas apresentam dados detalhados sobre a análise de risco. Esses materiais adicionais são indispensáveis para uma compreensão completa e precisa dos resultados e das discussões aqui apresentadas.

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 1/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco								
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(O) - Valor	(S)				(D)		Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados					Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância							Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor				(D) - Valor			
					Nº OCS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados	Qualificação e Avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância							Periódicidade da Análise				Destabilidade Durante o Fabrico			
												Análise CRK	Teste T	Teste U	Auditorias																	Reclamações	Fornecimento de documentação adequada	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100003	Acetato Prednisolona	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	1	2	1	9	1	4	2	11	7	9	9	7	9	11	1	6	108	Aceitável	
E100003	Acetato Prednisolona	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	1	2	1	9	1	4	2	11	7	9	9	7	9	11	11	11	198	Carece Decisão	
E100003	Acetato Prednisolona	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	1	2	1	9	1	4	5	11	7	9	9	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E100003	Acetato Prednisolona	Identificação B: TLC	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	1	2	1	9	1	4	5	11	7	9	9	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E100003	Acetato Prednisolona	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	9	N.A.	9	N.A.	6	9	3	1	1	1	1	2	1	9	1	4	5	11	7	9	9	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E100003	Acetato Prednisolona	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	3	N.A.	N.A.	N.A.	2	9	3	1	1	1	1	2	1	9	1	4	4	11	7	9	9	7	9	11	11	11	396	Carece Decisão	
E100003	Acetato Prednisolona	Doseamento	Composição	Quantitativo	1	3	9	N.A.	N.A.	4	7	3	1	1	1	1	2	1	9	1	4	4	11	7	9	9	7	9	11	5	8	288	Carece Decisão	
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1		1	3	1	1	3	2				6	3	11	9	7	11	1	8			6	144	Aceitável
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1		1	3	1	1	3	2				6	3	11	9	7	11	1	8			11	264	Não Aceitável
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Identificação A: espectrofotometria de absorvancia no ultravioleta e visível	Identificação	Quantitativo	1	9	1	N.A.	N.A.	4	11		1	3	1	1	3	2				6	6	11	9	7	11	1	8			8	384	Não Aceitável
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11		1	3	1	1	3	2				6	5	11	9	7	11	1	8			8	320	Não Aceitável
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9		1	3	1	1	3	2				6	5	11	9	7	11	1	8			11	440	Não Aceitável
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9		1	3	1	1	3	2				6	6	11	9	7	11	1	8			8	384	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 2/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controle do Risco								
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(S)				(D)		Nível de Risco	Considerações						
					Histórico de Resultados						Caracterização de ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento			Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico	(D) - Valor	
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Teste T	Teste U	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
													Análise CPK	Teste T	Teste U	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal																		Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	3	1	1	3	2	9	1	9	6	5	11	9	7	11	1	8	11	11	440	Não Aceitável		
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	1	3	1	1	3	2	9	1	9	6	6	11	9	7	11	1	8	11	11	11	528	Não Aceitável	
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	3	1	1	3	2	9	1	9	6	5	11	9	7	11	1	8	11	11	11	440	Não Aceitável	
E100004	ACETAZOLAMIDA PO	Doseamento	Composição	Quantitativo	1	9	1	N.A.	N.A.	4	7	1	3	1	1	3	2	9	1	9	6	5	11	9	7	11	1	8	11	5	8	320	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	2	11	3	5	11	1	6	11	1	6	72	Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	2	11	3	5	11	1	6	11	11	11	132	Carece Decisão	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Identificação A: Ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	11	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	6	11	3	5	11	1	6	11	5	8	288	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	5	11	3	5	11	1	6	11	5	8	240	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	4	11	3	5	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	9	9	11	8	9	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	6	11	3	5	11	1	6	11	11	11	396	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	4	11	3	5	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	4	11	3	5	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	5	11	3	5	11	1	6	11	11	11	330	Carece Decisão	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	1	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	4	11	3	5	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável	
E100007	ÁCIDO SALICÍLICO	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	7	5	1	1	1	1	3	1	1	7	3	5	11	3	5	11	1	6	11	5	8	240	Carece Decisão	

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 3/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controlo do Risco						
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																		(S)				(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise				Desestabilidade Durante o Fabrico		
					Nº OS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Teste T	Teste U	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábils	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
													Análise CPK																					Auditorias
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	Aspetto	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	4	11	11	11	5	11	10	11	1	6	240	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	solubilidade	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	4	11	11	11	5	11	10	11	1	6	240	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	6	11	11	11	5	11	10	11	5	8	480	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	Identificação D: reação (a) de cloretos	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	6	11	11	11	5	11	10	11	11	11	660	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	Aspetto de solução	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	6	11	11	11	5	11	10	11	11	11	660	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	pH	Quantitativo		1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	7	11	11	11	5	11	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	Substâncias aparentadas, HPLC	Quantitativo		1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	7	11	11	11	5	11	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	Perda por secagem	Quantitativo		1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	7	11	11	11	5	11	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	cinzas sulfuricas	Quantitativo		1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	7	11	11	11	5	11	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E100015	CLORIDRATO OXIBUPROCAINA	DE	doseamento	Quantitativo		1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	1	1	1	1	6	9	1	9	6	6	11	11	11	5	11	10	11	5	8	480	Não Aceitável
E100021	Cloridrato ciclopentolato	Aspetto	Característica	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	3	11	11	11	5	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100021	Cloridrato ciclopentolato	Solubilidade	Característica	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	3	11	11	11	5	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100021	Cloridrato ciclopentolato	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	5	11	11	11	5	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E100021	Cloridrato ciclopentolato	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	5	11	11	11	5	9	9	11	11	11	495	Não Aceitável
E100021	Cloridrato ciclopentolato	pH	Pureza geral	Quantitativo		1	3	N.A.	N.A.	11	5	9	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	6	11	11	11	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 4/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controlo do Risco					
					classificações																												
					(O)															(S)				(D)		Nível de Risco			Considerações				
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	Histórico de Resultados			Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise		Desestabilidade Durante o fabrico	(D) - Valor					
					Nº OS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal			Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor	Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis									Nível Estabilidade da Substância							
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	6	11	11	11	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	1	N.A.	1	9	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	5	11	11	11	5	9	9	11	11	11	495	Carece Decisão
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	6	11	11	11	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	doseamento	Composição	Quantitativo	1	9	1	N.A.	N.A.	4	7	3	7	1	1	6	5	1	1	9	4	5	11	11	11	5	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	4	11	11	11	5	9	9	11	1	6	216	Carece Decisão
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	4	11	11	11	5	9	9	11	1	6	216	Carece Decisão
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	6	11	11	11	5	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	6	11	11	11	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	7	11	11	11	5	9	9	11	11	11	693	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	7	11	11	11	5	9	9	11	11	11	693	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	7	11	11	11	5	9	9	11	11	11	693	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	7	11	11	11	5	9	9	11	11	11	693	Não Aceitável
E10002 1	Cloridrato ciclopentolato	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	7	1	1	6	9	1	1	9	4	7	11	11	11	5	9	9	11	5	8	504	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	3	11	9	9	11	9	10	11	1	6	180	Carece Decisão
E10002 2	Cloridrato de clonidina	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	3	11	9	9	11	9	10	11	1	6	180	Carece Decisão

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 5/25)

					Análise de Risco																						Avaliaçã o do Risco	Controle do Risco					
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																		(S)				(D)		(O) - Valor	Nível de Risco	Considerações		
					Histórico de Resultados						Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância						Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor				Periodicidade da Análise	Desestabilidade Durante o Fabrico
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância												
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica						Nível Qualificação e estabilidade do Fornecedor											
E10002 2	Cloridrato de clonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	6	11	9	9	11	9	10	11	5	8	480	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	6	11	9	9	11	9	10	11	11	11	660	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	Aspetto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	5	11	9	9	11	9	10	11	1	6	300	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	7	11	9	9	11	9	10	11	1	6	420	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	7	11	9	9	11	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	7	11	9	9	11	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	7	11	9	9	11	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E10002 2	Cloridrato de clonidina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	6	11	9	9	11	9	10	11	5	8	480	Não Aceitável
E10002 3	Cloranfenicol	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	5	7	9	1	7	11	1	6	126	Aceitável
E10002 3	Cloranfenicol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	5	7	9	1	7	11	1	6	126	Aceitável
E10002 3	Cloranfenicol	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	7	9	1	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E10002 3	Cloranfenicol	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	5	11	5	7	9	1	7	11	1	6	210	Carece Decisão
E10002 3	Cloranfenicol	Substâncias aparentadas	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	7	11	5	7	9	1	7	11	5	8	392	Não Aceitável
E10002 3	Cloranfenicol	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	5	11	5	7	9	1	7	11	11	11	385	Não Aceitável
E10002 3	Cloranfenicol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	7	9	1	7	11	11	11	462	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 6/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco								
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(S)				(D)		Nível de Risco	Considerações						
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento			Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Desestabilidade Durante o Fabrico	(D) - Valor	
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Teste T	Teste U	menos de 10 pontos/ Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
													Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e documentação técnica																		
E100023	Cloranfenicol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	7	9	1	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100023	Cloranfenicol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	6	11	5	7	9	1	7	11	5	8	336	Não Aceitável	
E100028	Clotrimazol	Aspeto	Característica	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	3	1	1	3	4	9	1	11	7	3	11	5	5	9	1	6	11	1	6	108	Aceitável	
E100028	Clotrimazol	solubilidade	Característica	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	3	1	1	3	4	9	1	11	7	3	11	5	5	9	1	6	11	1	6	108	Aceitável	
E100028	Clotrimazol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	5	3	1	1	3	4	9	1	11	7	6	11	5	5	9	1	6	11	5	8	288	Não Aceitável	
E100028	Clotrimazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	3	1	1	3	4	9	1	11	7	7	11	5	5	9	1	6	11	11	11	462	Não Aceitável	
E100028	Clotrimazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	5	3	1	1	3	4	9	1	11	7	6	11	5	5	9	1	6	11	11	11	396	Não Aceitável	
E100028	Clotrimazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	3	1	1	3	4	9	1	11	7	7	11	5	5	9	1	6	11	11	11	462	Não Aceitável	
E100028	Clotrimazol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	7	5	3	1	1	3	4	9	1	11	7	6	11	5	5	9	1	6	11	5	8	288	Não Aceitável	
E100044	Sulfato de Gentamicina	Aspeto	Característica	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	3	1	1	3	5	7	1	11	6	3	11	5	1	9	1	5	11	1	6	90	Aceitável	
E100044	Sulfato de Gentamicina	solubilidade	Característica	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	3	1	1	3	5	7	1	11	6	3	11	5	1	9	1	5	11	11	11	165	Não Aceitável	
E100044	Sulfato de Gentamicina	Identificação A: TLC	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	3	1	1	3	5	7	1	11	6	6	11	5	1	9	1	5	11	5	8	240	Carece Decisão	
E100044	Sulfato de Gentamicina	Identificação C: reação de sulfatos	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	3	1	1	3	5	7	1	11	6	6	11	5	1	9	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100044	Sulfato de Gentamicina	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	7	3	1	1	3	5	7	1	11	6	5	11	5	1	9	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável	
E100044	Sulfato de Gentamicina	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	7	3	1	1	3	5	7	1	11	6	5	11	5	1	9	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável	
E100044	Sulfato de Gentamicina	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	3	1	1	3	5	7	1	11	6	7	11	5	1	9	1	5	11	11	11	385	Não Aceitável	

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 7/25)

					Análise de Risco																							Avaliação do Risco	Controle do Risco																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
					classificações																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					(O)															(S)					(D)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados																(O) - Valor					(S) - Valor			(D) - Valor	Nível de Risco		Considerações																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
					Histórico de Resultados					Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância						Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento		Toxicidade - NOAEL	Periodicidade da Análise			Detectabilidade Durante o Fabrico																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
					Nº ODS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor	Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábils	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 8/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco									
					classificações																														
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(S)						(D)		Nível de Risco	Considerações					
					Histórico de Resultados						Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade de Análise	Detecabilidade Danos e Fabrico			(D) - Valor				
					Nº ODS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal		Nível Histórico	Caraterização do ensaio		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis												Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância		
						Análise CRK	Teste T	Teste U	menos de 10 pontos/fornecedor sem dados ou com distribuição não normal					Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação	Nível Qualificação e documentação do fornecedor																		
E10005 1	Maleato de Timolol	Aspeto	Característica	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	3	11	9	5	11	7	9	11	1	6	162	Carreio Decisão	
E10005 1	Maleato de Timolol	Solubilidade	Característica	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	3	11	9	5	11	7	9	11	1	6	162	Carreio Decisão	
E10005 1	Maleato de Timolol	Ponto de fusão	Pureza geral	Quantitativo	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	5	11	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável	
E10005 1	Maleato de Timolol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	5	11	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E10005 1	Maleato de Timolol	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	5	11	7	9	11	1	6	270	Carreio Decisão	
E10005 1	Maleato de Timolol	pH	Pureza geral	Quantitativo	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	5	11	7	9	11	1	6	270	Carreio Decisão	
E10005 1	Maleato de Timolol	pureza enantiomorfia, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	6	11	9	5	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável	
E10005 1	Maleato de Timolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	5	11	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E10005 1	Maleato de Timolol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	6	11	9	5	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável	
E10005 1	Maleato de Timolol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	6	11	9	5	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável	
E10005 1	Maleato de Timolol	doseamento	Composição	Quantitativo	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	7	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	5	11	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E10005 4	Metronidazol	Aspeto	Característica	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	5	1	1	1	4	8	1	1	7	3	3	11	5	9	11	7	9	11	1	6	162	Carreio Decisão
E10005 4	Metronidazol	solubilidade	Característica	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	5	1	1	1	4	8	1	1	7	3	3	11	5	9	11	7	9	11	1	6	162	Carreio Decisão
E10005 4	Metronidazol	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	5	1	1	1	4	8	1	1	7	3	6	11	5	9	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E10005 4	Metronidazol	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo limite	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	5	1	1	1	4	8	1	1	7	3	5	11	5	9	11	7	9	11	1	6	270	Carreio Decisão
E10005 4	Metronidazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	Semiquantitativos/Ensaio	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	1	4	8	1	1	7	3	7	11	5	9	11	7	9	11	5	8	504	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 9/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controlo do Risco					
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																		(S)				(D)		Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise			Detectabilidade Durante o Fabrico	(D) - Valor	
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Auditorias	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância												
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor																		
E100054	Metronidazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	7	11	5	9	11	7	9	11	11	11	693	Não Aceitável
E100054	Metronidazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	7	11	5	9	11	7	9	11	11	11	693	Não Aceitável
E100054	Metronidazol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	5	1	1	4	8	1	1	7	3	6	11	5	9	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100054	Metronidazol	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	3	11	5	9	11	7	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100054	Metronidazol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	3	11	5	9	11	7	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100054	Metronidazol	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	6	11	5	9	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100054	Metronidazol	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	5	11	5	9	11	7	9	11	1	6	270	Carece Decisão
E100054	Metronidazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	6	11	5	9	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100054	Metronidazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	6	11	5	9	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100054	Metronidazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	6	11	5	9	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100054	Metronidazol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	3	1	1	3	7	1	1	7	3	6	11	5	9	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100062	Óxido de zinco	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	2	11	1	1	11	7	6	11	1	6	72	Aceitável
E100062	Óxido de zinco	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	2	11	1	1	11	7	6	11	11	11	132	Carece Decisão
E100062	Óxido de zinco	Identificação A	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	5	11	1	1	11	7	6	11	5	8	240	Não Aceitável
E100062	Óxido de zinco	Identificação B: reação de zinco	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	5	11	1	1	11	7	6	11	5	8	240	Não Aceitável
E100062	Óxido de zinco	Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	4	11	1	1	11	7	6	11	11	11	264	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 10/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controle do Risco								
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(S)				(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações					
					Histórico de Resultados						Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise				Determinabilidade Durante o Fabrico				
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Caracterização de ensaio	Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos													Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																		Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100062	Óxido de zinco	carbonatos e substâncias insolúveis em ácidos	Pureza Orgânicas	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	7	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	4	11	1	1	11	7	6	11	11	11	264	Não Aceitável	
E100062	Óxido de zinco	ferro	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	4	11	1	1	11	7	6	11	11	11	264	Não Aceitável	
E100062	Óxido de zinco	perda por ignição	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	6	11	1	1	11	7	6	11	11	11	396	Não Aceitável	
E100062	Óxido de zinco	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	1	5	1	1	4	3	1	1	11	4	5	11	1	1	11	7	6	11	5	8	240	Não Aceitável	
E100064	Piritona Zinco	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	5	1	1	4	6	1	1	11	4	3	11	5	7	11	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão	
E100064	Piritona Zinco	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	9	7	5	1	1	4	6	1	1	11	4	6	11	5	7	11	9	9	11	1	6	324	Carece Decisão	
E100064	Piritona Zinco	Identificação por Espectrofotometria UV/Vis	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	5	1	1	4	6	1	1	11	4	6	11	5	7	11	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável	
E100064	Piritona Zinco	Determinação do zinco por complexometria	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	5	1	1	4	6	1	1	11	4	6	11	5	7	11	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável	
E100064	Piritona Zinco	Doseamento por iodometria	Composição	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	7	7	5	1	1	4	6	1	1	11	4	5	11	5	7	11	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E100070	Sulfacetamida sódica	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	3	11	5	11	9	7	9	11	1	6	162	Carece Decisão	
E100070	Sulfacetamida sódica	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	3	11	5	11	9	7	9	11	11	11	297	Não Aceitável	
E100070	Sulfacetamida sódica	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	5	11	5	11	9	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E100070	Sulfacetamida sódica	Identificação F: Reações de sódio (a)	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	5	11	5	11	9	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável	
E100070	Sulfacetamida sódica	Identificação F: Reações de sódio (b)	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	5	11	5	11	9	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável	
E100070	Sulfacetamida sódica	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	5	11	5	11	9	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável	
E100070	Sulfacetamida sódica	Ph	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	6	11	5	11	9	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável	

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 11/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco							
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(O) - Valor	(S)				(D)		Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados						Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância					Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor			Periodicidade da Análise	Desatualidade Durante o Fabrico		
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis												Nível Estabilidade da Substância	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100070	Sulfacetamida sódica	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	6	11	5	11	9	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100070	Sulfacetamida sódica	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	5	11	5	11	9	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável
E100070	Sulfacetamida sódica	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	1	1	N.A.	N.A.	1	9	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	5	11	5	11	9	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável
E100070	Sulfacetamida sódica	Doseamento	Composição	Quantitativo	1	9	1	N.A.	N.A.	4	7	3	9	1	1	7	5	1	1	9	4	5	11	5	11	9	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	4	11	11	11	9	9	10	11	1	6	240	Carece Decisão
E100071	Sulfato de Atropina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	4	11	11	11	9	9	10	11	1	6	240	Carece Decisão
E100071	Sulfato de Atropina	Identificação A	Identificação	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (a)	Identificação	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (b)	Identificação	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	9	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	1	6	420	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	1	6	420	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	cinzas sulfúricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	7	7	1	1	1	1	4	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável
E100071	Sulfato de Atropina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	5	11	11	11	9	9	10	11	1	6	300	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 12/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controle do Risco														
					classificações																																					
					(O)																				(S)						(D)											
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	Histórico de Resultados																Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Detecabilidade Durante o Fabrico	(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações		
					Nº OOS		20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal		menos de 10 pontos Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal		Nível Histórico		Conteúdo do ensaio		Lotes Analisados		Qualificação e avaliação do Fornecedor		Nível Confiança no Fornecedor		Higroscópicos		Termolábil		Oxidável														Nível Estabilidade da Substância	
					Análise CPK	Teste T	Teste U								Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor																								
E10007 1	Sulfato de Atropina	Solubilidade	Característica	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	5	11	11	11	9	9	10	11	1	6	300	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	Identificação A	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (a)	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (b)	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	7	11	11	11	9	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	8	11	11	11	9	9	10	11	1	6	480	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	8	11	11	11	9	9	10	11	5	8	640	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	8	11	11	11	9	9	10	11	1	6	480	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	8	11	11	11	9	9	10	11	11	11	880	Não Aceitável									
E10007 1	Sulfato de Atropina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	3	1	1	3	7	11	9	9	10	8	11	11	11	9	9	10	11	5	8	640	Não Aceitável									
E10007 3	Sulfato de Neomicina	Aspeto	Característica	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	9	1	11	7	4	11	5	11	9	7	9	11	1	6	216	Cance Decisão									
E10007 3	Sulfato de Neomicina	Solubilidade	Característica	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	9	1	11	7	4	11	5	11	9	7	9	11	11	11	396	Não Aceitável									
E10007 3	Sulfato de Neomicina	Identificação B: reação de sulfatos	Identificação	Qualitativo limite ou Semiquantitativos/Ensaios	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	9	1	11	7	6	11	5	11	9	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável									
E10007 3	Sulfato de Neomicina	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	11	7	7	11	5	11	9	7	9	11	11	11	693	Não Aceitável									
E10007 3	Sulfato de Neomicina	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	11	7	7	11	5	11	9	7	9	11	11	11	693	Não Aceitável									
E10007 3	Sulfato de Neomicina	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	11	7	7	11	5	11	9	7	9	11	11	11	693	Não Aceitável									

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 13/25)

					Análise de Risco																			Avaliação do Risco	Controlo do Risco								
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)															(S)					(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento	Toxicidade - NOAEL				(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico	
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Lotes Analisados		Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
												Análise CPK	Teste T	Teste U	Auditorias																		Reclamações
E100073	Sulfato de Neomicina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	9	1	11	7	7	7	11	5	11	9	7	9	9	11	693	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	5	11	5	7	9	5	7	11	1	6	210	Carece Decisão
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	5	11	5	7	9	5	7	11	11	11	385	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	Identificação B:	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	5	11	5	7	9	5	7	11	5	8	280	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	Identificação C	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	5	11	5	7	9	5	7	11	5	8	280	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	5	11	5	7	9	5	7	11	5	8	280	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	6	11	5	7	9	5	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	impurezas absorventes de luz	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	6	11	5	7	9	5	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	6	11	5	7	9	5	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	6	11	5	7	9	5	7	11	1	6	252	Carece Decisão
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	6	11	5	7	9	5	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100075	Cloridrato micronizado de oxitetraciclina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	1	11	7	1	1	6	9	9	9	9	9	6	11	5	7	9	5	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100080	Tropicamida	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	11	9	5	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100080	Tropicamida	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	11	9	5	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100080	Tropicamida	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100080	Tropicamida	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	5	11	11	9	5	9	9	11	1	6	270	Carece Decisão

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 14/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco								
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(S)				(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações					
					Histórico de Resultados						Caraterização de ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento				Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico	
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Auditorias		Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor	Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância															
																				Análise CPK	Teste T													Teste U
E10080	Tropicamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E10080	Tropicamida	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	5	11	11	9	5	9	9	11	11	11	495	Não Aceitável
E10080	Tropicamida	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E10080	Tropicamida	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E10080	Tropicamida	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E10080	Tropicamida	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	3	11	11	9	5	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão	
E10080	Tropicamida	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	3	11	11	9	5	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão	
E10080	Tropicamida	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	5	11	11	9	5	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável	
E10080	Tropicamida	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	5	11	11	9	5	9	9	11	1	6	270	Carece Decisão	
E10080	Tropicamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E10080	Tropicamida	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	5	11	11	9	5	9	9	11	11	11	495	Não Aceitável	
E10080	Tropicamida	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável	
E10080	Tropicamida	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	6	11	11	9	5	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável	
E10080	Tropicamida	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	7	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	4	11	11	9	5	9	9	11	5	8	288	Não Aceitável	
E10083	Clioquinol	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	4	11	5	7	9	1	7	11	1	6	168	Carece Decisão	
E10083	Clioquinol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	4	11	5	7	9	1	7	11	11	11	308	Não Aceitável	

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 15/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controle do Risco							
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(S)				(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados						Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL				(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico	
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância												
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100083	Clioquinol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	6	11	5	7	9	1	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100083	Clioquinol	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	6	11	5	7	9	1	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100083	Clioquinol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	7	11	5	7	9	1	7	11	1	6	294	Carece Decisão
E100083	Clioquinol	halogenetos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	6	11	5	7	9	1	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100083	Clioquinol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	7	11	5	7	9	1	7	11	11	11	539	Não Aceitável
E100083	Clioquinol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	7	11	5	7	9	1	7	11	11	11	539	Não Aceitável
E100083	Clioquinol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	5	1	1	4	8	1	1	11	4	6	11	5	7	9	1	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100092	Cetoconazol	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	5	5	11	5	7	11	1	6	126	Aceitável
E100092	Cetoconazol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	5	5	11	5	7	11	1	6	126	Aceitável
E100092	Cetoconazol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	5	11	5	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100092	Cetoconazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	5	11	5	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100092	Cetoconazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	5	11	5	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100092	Cetoconazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	5	11	5	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100092	Cetoconazol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	5	11	5	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100092	Cetoconazol	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	3	11	5	5	11	5	7	11	1	6	126	Aceitável
E100092	Cetoconazol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	3	11	5	5	11	5	7	11	1	6	126	Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 16/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controle do Risco						
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																		(S)				(D)		Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados						Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento	Toxicidade - NOAEL			(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico	(D) - Valor
					Nº ODS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância																
										Análise CPK			Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação												
E10009 2	Cetoconazol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	5	11	5	5	11	5	7	11	5	8	280	Não Aceitável	
E10009 2	Cetoconazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	6	11	5	5	11	5	7	11	1	6	252	Carece Decisão	
E10009 2	Cetoconazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	6	11	5	5	11	5	7	11	11	11	462	Não Aceitável	
E10009 2	Cetoconazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	5	11	5	5	11	5	7	11	11	11	385	Carece Decisão	
E10009 2	Cetoconazol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	7	5	3	1	1	3	4	1	1	9	4	4	11	5	5	11	5	7	11	11	11	308	Não Aceitável	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	3	11	3	9	9	11	9	11	1	6	162	Carece Decisão	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	3	11	3	9	9	11	9	11	1	6	162	Carece Decisão	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	6	11	3	9	9	11	9	11	5	8	432	Não Aceitável	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	6	11	3	9	9	11	9	11	11	11	594	Não Aceitável	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	5	11	3	9	9	11	9	11	1	6	270	Carece Decisão	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	5	11	3	9	9	11	9	11	1	6	270	Carece Decisão	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	7	11	3	9	9	11	9	11	5	8	504	Não Aceitável	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	7	11	3	9	9	11	9	11	11	11	693	Não Aceitável	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	7	11	3	9	9	11	9	11	11	11	693	Não Aceitável	
E10009 4	Cloridrato de oximetazolina	Doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	6	11	3	9	9	11	9	11	5	8	432	Não Aceitável	
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	7	1	1	3	3	11	3	7	9	9	8	11	1	6	144	Aceitável	

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 17/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco							
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																				(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações						
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				(S)						(D)					
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE				Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Detecabilidade Durante o Fabrico	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Identificação A: Espectrofotometria de Absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	7	1	1	3	6	11	3	7	9	9	8	11	5	8	384	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de ultravioletas	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	7	1	1	3	6	11	3	7	9	9	8	11	5	8	384	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Identificação C: ensaios de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	7	1	1	3	6	11	3	7	9	9	8	11	11	11	528	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	7	1	1	3	6	11	3	7	9	9	8	11	11	11	528	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Composto A- limite de Flurbiprofeno	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	7	1	1	3	6	11	3	7	9	9	8	11	11	11	528	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	3	1	1	3	7	7	1	1	3	6	11	3	7	9	9	8	11	5	8	384	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	11	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	11	1	9	1	1	1	1	5	7	1	1	3	5	11	3	7	9	9	8	11	1	6	240	Carece Decisão
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Identificação A: Espectrofotometria de Absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	1	5	7	1	1	3	5	11	3	7	9	9	8	11	5	8	320	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de ultravioletas	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	1	5	7	1	1	3	5	11	3	7	9	9	8	11	5	8	320	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Identificação C: ensaios de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	1	5	7	1	1	3	5	11	3	7	9	9	8	11	11	11	440	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	11	N.A.	N.A.	N.A.	11	11	9	9	1	1	1	1	5	7	1	1	3	7	11	3	7	9	9	8	11	11	11	616	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	Composto A- limite de Flurbiprofeno	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	1	1	1	1	5	7	1	1	3	6	11	3	7	9	9	8	11	11	11	528	Não Aceitável
E10009 6	Flurbiprofeno sódico	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	9	1	1	1	1	5	7	1	1	3	5	11	3	7	9	9	8	11	5	8	320	Não Aceitável
E10009 8	Minoxidil	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	2	11	1	3	11	5	6	11	1	6	72	Aceitável
E10009 8	Minoxidil	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	2	11	1	3	11	5	6	11	1	6	72	Aceitável
E10009 8	Minoxidil	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	5	11	1	3	11	5	6	11	5	8	240	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 18/25)

					Análise de Risco																							Avaliação do Risco	Controle do Risco				
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																							(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados						Conteúdo do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância					(S)				(D)						
					Nº OS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor				Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100098	Minoxidil	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	6	11	1	3	11	5	6	11	5	8	288	Não Aceitável
E100098	Minoxidil	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	6	11	1	3	11	5	6	11	11	11	396	Não Aceitável
E100098	Minoxidil	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	4	11	1	3	11	5	6	11	11	11	264	Não Aceitável
E100098	Minoxidil	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	5	11	1	3	11	5	6	11	5	8	240	Não Aceitável
E100099	Eritromicina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	5	1	1	4	4	1	1	11	4	3	11	5	1	9	5	6	11	1	6	108	Aceitável
E100099	Eritromicina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	5	1	1	4	4	1	1	11	4	3	11	5	1	9	5	6	11	1	6	108	Aceitável
E100099	Eritromicina	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	5	1	1	4	4	1	1	11	4	5	11	5	1	9	5	6	11	5	8	240	Não Aceitável
E100099	Eritromicina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	5	1	1	4	7	1	1	11	4	7	11	5	1	9	5	6	11	11	11	462	Não Aceitável
E100099	Eritromicina	Tiocianato	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	3	9	N.A.	N.A.	4	9	3	5	1	1	4	4	1	1	11	4	5	11	5	1	9	5	6	11	11	11	330	Não Aceitável
E100099	Eritromicina	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	3	5	1	1	4	4	1	1	11	4	6	11	5	1	9	5	6	11	11	11	396	Não Aceitável
E100099	Eritromicina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	3	5	1	1	4	4	1	1	11	4	6	11	5	1	9	5	6	11	11	11	396	Não Aceitável
E100099	Eritromicina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	9	5	1	1	4	7	1	1	11	4	6	11	5	1	9	5	6	11	5	8	288	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	3	11	9	7	11	7	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	3	11	9	7	11	7	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 19/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco								
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(S)					(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				(O) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise				Detecabilidade Durante o Fabrico			
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábil													Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																		Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Aspetto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	1	6	270	Carreio Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	1	6	270	Carreio Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	6	11	9	7	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	6	11	9	7	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	6	11	9	7	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	9	9	1	1	1	1	5	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	3	11	9	7	11	7	9	11	1	6	162	Carreio Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	3	11	9	7	11	7	9	11	1	6	162	Carreio Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	11	11	495	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Aspetto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	1	6	270	Carreio Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	5	11	9	7	11	7	9	11	1	6	270	Carreio Decisão
E100105	Cloridrato de Betaxolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	6	11	9	7	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	6	11	9	7	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	6	11	9	7	11	7	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100105	Cloridrato de Betaxolol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	1	1	1	1	1	6	1	1	7	3	6	11	9	7	11	7	9	11	5	8	432	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 20/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controlo do Risco									
					classificações																																
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																				(D) - Valor	Tipo de MP	(S)				(S) - Valor		(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
					Histórico de Resultados						Condição de ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				Classeificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento			Toxicidade - NOAEL	Periodicidade da Análise	Detecabilidade Durante o Fabrico								
					Nº ODS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância																
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica														Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor							
E100106	Dipropionato de Betametasona	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	2	11	7	11	9	9	9	11	1	6	108	Aceitável				
E100106	Dipropionato de Betametasona	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	2	11	7	11	9	9	9	11	11	11	198	Carece Decisão				
E100106	Dipropionato de Betametasona	Identificação B: espectrofotometria de absorvância de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	5	11	7	11	9	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável				
E100106	Dipropionato de Betametasona	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	4	11	7	11	9	9	9	11	11	11	396	Não Aceitável				
E100106	Dipropionato de Betametasona	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	5	11	7	11	9	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável				
E100106	Dipropionato de Betametasona	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	6	11	7	11	9	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	3	11	7	11	9	11	10	11	1	6	180	Carece Decisão				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	3	11	7	11	9	11	10	11	1	6	180	Carece Decisão				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	Identificação A: espectrofotometria de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	5	11	7	11	9	11	10	11	5	8	400	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	Identificação D:	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	5	11	7	11	9	11	10	11	11	11	550	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	5	11	7	11	9	11	10	11	1	6	300	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	6	11	7	11	9	11	10	11	1	6	360	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	5	1	1	1	1	3	1	9	7	6	6	11	7	11	9	11	10	11	5	8	480	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	fosfatos inorgânicos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	5	11	7	11	9	11	10	11	11	11	550	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	3	1	N.A.	N.A.	2	9	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	5	11	7	11	9	11	10	11	1	6	300	Não Aceitável				
E100113	Dexametasona sódio fosfato	doseamento	Composição	Quantitativo	1	9	1	N.A.	N.A.	4	7	3	1	1	1	1	2	1	9	7	6	5	11	7	11	9	11	10	11	5	8	400	Não Aceitável				

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 21/25)

					Análise de Risco																								Avaliação do Risco	Controlo do Risco				
					classificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																				(S)					(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Desestabilidade Durante o Fabrico					
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higoscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica														Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor				
E100117	Ofloxacina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	5	1	9	1	5	11	1	6	90	Aceitável	
E100117	Ofloxacina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	3	11	5	1	9	1	5	11	1	6	90	Aceitável	
E100117	Ofloxacina	Identificação A: Espectrofotometria de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	5	8	240	Carece Decisão	
E100117	Ofloxacina	Absorvância	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100117	Ofloxacina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	5	8	240	Carece Decisão	
E100117	Ofloxacina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100117	Ofloxacina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100117	Ofloxacina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	5	8	240	Carece Decisão	
E100117	Ofloxacina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	3	11	5	1	9	1	5	11	1	6	90	Aceitável	
E100117	Ofloxacina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	3	11	5	1	9	1	5	11	1	6	90	Aceitável	
E100117	Ofloxacina	Identificação A: Espectrofotometria de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	5	8	240	Carece Decisão	
E100117	Ofloxacina	Absorvância	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100117	Ofloxacina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	5	8	240	Carece Decisão	
E100117	Ofloxacina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	9	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100117	Ofloxacina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	5	11	5	1	9	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável	
E100117	Ofloxacina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	9	N.A.	N.A.	5	7	7	5	1	1	4	6	1	1	9	4	6	11	5	1	9	1	5	11	5	8	240	Carece Decisão	

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 22/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controlo do Risco					
classificações																																	
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																		(O) - Valor	(S)				(D)		Nível de Risco	Considerações		
					Histórico de Resultados					Nível Histórico	Conteúdo do ensaio	Lotes Analisados	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância			Tipo de MP	Classificação do Produto Final		Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	Periodicidade da Análise	Desestabilidade Durante o Fabrico					
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos/Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal				Auditorias	Qualificação e avaliação do Fornecedor			Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
						Análise CPK	Teste T							Teste U	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor																		
E100119	Cetorolac trometamol	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	2	11	3	9	9	9	8	11	1	6	96	Aceitável
E100119	Cetorolac trometamol	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	2	11	3	9	9	9	8	11	1	6	96	Aceitável
E100119	Cetorolac trometamol	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	5	11	3	9	9	9	8	11	5	8	320	Não Aceitável
E100119	Cetorolac trometamol	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	4	11	3	9	9	9	8	11	1	6	192	Carece Decisão
E100119	Cetorolac trometamol	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	1	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	4	11	3	9	9	9	8	11	1	6	192	Carece Decisão
E100119	Cetorolac trometamol	Absorvância	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	4	11	3	9	9	9	8	11	11	11	352	Não Aceitável
E100119	Cetorolac trometamol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	6	11	3	9	9	9	8	11	5	8	384	Não Aceitável
E100119	Cetorolac trometamol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	6	11	3	9	9	9	8	11	11	11	528	Não Aceitável
E100119	Cetorolac trometamol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	6	11	3	9	9	9	8	11	11	11	528	Não Aceitável
E100119	Cetorolac trometamol	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	5	1	1	1	1	3	1	1	9	4	5	11	3	9	9	9	8	11	5	8	320	Não Aceitável
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	11	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	11	1	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	1	6	360	Não Aceitável
E100120	Cloridrato de dorzolamida	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	4	11	9	11	11	9	10	11	1	6	240	Carece Decisão
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	5	8	480	Não Aceitável
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	5	8	480	Não Aceitável
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Identificação C: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	11	11	660	Não Aceitável
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Imureza A: HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 23/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controle do Risco									
					classificações																														
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(C)																(S)				(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações						
					Histórico de Resultados						Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				(D) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor				Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico				
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Lotes Analisados		Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábil	Oxidáveis													Nível Estabilidade da Substância			
												Análise CPK	Teste T	Teste U	Auditorias																		Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	1	6	420	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	1	1	1	1	6	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	5	8	480	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	4	11	9	11	11	9	10	11	1	6	240	Carreio Decisão		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	4	11	9	11	11	9	10	11	1	6	240	Carreio Decisão		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	5	8	480	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	5	8	480	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Identificação C: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	6	11	9	11	11	9	10	11	11	11	660	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Imureza A: HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	1	6	420	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	11	11	770	Não Aceitável		
E100120	Cloridrato de dorzolamida	Doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	3	1	1	3	7	7	1	11	6	7	11	9	11	11	9	10	11	5	8	560	Não Aceitável		
E100128	Tartarato de Brimonidina	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	3	11	9	3	11	9	9	11	1	6	162	Carreio Decisão		
E100128	Tartarato de Brimonidina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semi-quantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	3	11	9	3	11	9	9	11	1	6	162	Carreio Decisão		

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 24/25)

					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controle do Risco							
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(C)																(S)				(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados					Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				(C) - Valor	Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Previsível de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor				Periodicidade da Análise	Determinabilidade Durante o Fabrico		
					Nº ODS	20 ou mais pontos com distribuição normal	Distribuição não normal/ menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Lotes Analisados		Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábil	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância														
											Análise CPK	Teste T	Teste U	Auditorias																		Reclamações	Fornecimento de documentação técnica
E100128	Tartarato de Brimonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	3	11	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	6	11	9	3	11	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	6	11	9	3	11	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	1	N.A.	1	9	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	3	11	9	9	11	11	11	495	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	7	1	1	1	1	4	1	1	9	4	5	11	9	3	11	9	9	11	5	8	360	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	1	1	9	4	3	11	9	3	11	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100128	Tartarato de Brimonidina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	1	1	9	4	3	11	9	3	11	9	9	11	1	6	162	Carece Decisão
E100128	Tartarato de Brimonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	1	1	9	4	6	11	9	3	11	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	1	1	9	4	6	11	9	3	11	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	1	1	9	4	6	11	9	3	11	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	1	1	9	4	6	11	9	3	11	9	9	11	11	11	594	Não Aceitável
E100128	Tartarato de Brimonidina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	1	1	1	1	6	1	1	9	4	6	11	9	3	11	9	9	11	5	8	432	Não Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	3	1	1	3	5	1	1	9	4	3	11	5	7	9	1	7	11	1	6	126	Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	7	3	1	1	3	5	1	1	9	4	3	11	5	7	9	1	7	11	11	11	231	Não Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	7	3	1	1	3	5	1	1	9	4	5	11	5	7	9	1	7	11	5	8	280	Não Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	7	3	1	1	3	5	1	1	9	4	5	11	5	7	9	1	7	11	11	11	385	Não Aceitável

Tabela B.1 - Tabela Análise de risco para API (Parte 25/25)

					Análise de Risco																						Avaliação do Risco	Controlo do Risco					
					classificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																		(S)				(D)		Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados						Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância						Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Toxicidade - PDE	Duração Prévia de Tratamento	Toxicidade - NOAEL	(S) - Valor			Periodicidade da Análise Durante o Fabrico	(D) - Valor	
					Nº OS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal	menos de 10 pontos Fornecedor atendidos ou com distribuição não normal	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados	Qualificação e avaliação do Fornecedor				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábil	Oxidável	Nível Estabilidade da Substância												
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Auditorias	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica						Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor											
E100130	Cloranfenicol micronizado	substâncias aparentadas	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	3	1	1	3	7	1	1	9	4	7	11	5	7	9	1	7	11	11	11	539	Não Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	7	3	1	1	3	5	1	1	9	4	5	11	5	7	9	1	7	11	11	11	385	Não Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	3	1	1	3	5	1	1	9	4	6	11	5	7	9	1	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	7	3	1	1	3	5	1	1	9	4	6	11	5	7	9	1	7	11	11	11	462	Não Aceitável
E100130	Cloranfenicol micronizado	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	9	3	1	1	3	6	1	1	9	4	6	11	5	7	9	1	7	11	5	8	336	Não Aceitável
E100172	Moxifloxacina	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	5	11	5	7	9	5	7	11	1	6	210	Carece Decisão
E100172	Moxifloxacina	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	5	11	5	7	9	5	7	11	1	6	210	Carece Decisão
E100172	Moxifloxacina	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	7	11	5	7	9	5	7	11	5	8	392	Não Aceitável
E100172	Moxifloxacina	Identificação C: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	7	11	5	7	9	5	7	11	11	11	539	Não Aceitável
E100172	Moxifloxacina	Aspetto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	7	11	5	7	9	5	7	11	1	6	294	Carece Decisão
E100172	Moxifloxacina	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	8	11	5	7	9	5	7	11	1	6	336	Não Aceitável
E100172	Moxifloxacina	Substâncias aparentadas	Pureza Orgânicas	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	8	11	5	7	9	5	7	11	5	8	448	Não Aceitável
E100172	Moxifloxacina	Água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	8	11	5	7	9	5	7	11	11	11	616	Não Aceitável
E100172	Moxifloxacina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	8	11	5	7	9	5	7	11	11	11	616	Não Aceitável
E100172	Moxifloxacina	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	1	1	1	1	6	11	11	11	11	8	11	5	7	9	5	7	11	5	8	448	Não Aceitável

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 1/10)

					classificações																														
					Análise de Risco																														
					classificações																														
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) Val or	Ti po de M P	(S)					(S) Val or	(D)		(D) Val or	Nível de Risco	Consider ações						
					Histórico de Resultados						Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância			Classificação do Produto Final	Quantidade relativa do produto acabado	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL	Periodicidade da Análise		Detetabilidade Durante o Fabrico										
					SOO Nº	20 ou mais pontos máximos		Distribuição	Nível Histórico	Lotes Analisados		Confiança no Fornecedor			Nível de Confiança no Fornecedor	Higroscópicos										Termolábeis				Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância				
						Análise CPK	Teste T					Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																		Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor			
E100 027	Cloreto Benzotônio	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	1	1	7	4	7		9	3	11	7		11	1	6	168	Carece Decisão		
E100 027	Cloreto Benzotônio	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	1	1	7	4	7		9	3	11	7		11	1	6	168	Carece Decisão		
E100 027	Cloreto Benzotônio	Identificação A: ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	1	1	11	1	1	1	6	9	1	1	7	8	7		9	3	11	7		11	5	8	448	Não Aceitável
E100 027	Cloreto Benzotônio	Identificação B: TLC	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	1	11	1	1	1	6	9	1	1	7	6	7		9	3	11	7		11	11	11	462	Não Aceitável	
E100 027	Cloreto Benzotônio	Identificação C	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	1	11	1	1	1	6	9	1	1	7	6	7		9	3	11	7		11	11	11	462	Não Aceitável	
E100 027	Cloreto Benzotônio	Identificação D: reação (a)de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	1	11	1	1	1	6	9	1	1	7	6	7		9	3	11	7		11	11	11	462	Não Aceitável	
E100 027	Cloreto Benzotônio	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	1	11	1	1	1	6	9	1	1	7	6	7		9	3	11	7		11	1	6	252	Carece Decisão	

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 2/10)

					clasificações																										
					Análise de Risco															Avaliação do Risco	Controlo do Risco										
					clasificações																										
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)											(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados					Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância		Classificação do Produto Final	Quantidade relativa do produto acabado	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL	Periodicidade da Análise		Detetabilidade Durante o Fabrico								
					SOO nº	no 20		Distribuição	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados				Nível Confiança no Fornecedor									Higroscópicos				Termolábéis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância	
						Análise CPK	Teste T					Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100 027	Cloretó Benzotónio	acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	11	1	1	1	6	9	1	1	7	6	7	9	3	11	7	11	462	Não Aceitável		
E100 027	Cloretó Benzotónio	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	1	1	7	7	7	9	3	11	7	11	539	Não Aceitável		
E100 027	Cloretó Benzotónio	Cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	1	1	7	7	7	9	3	11	7	11	539	Não Aceitável		
E100 027	Cloretó Benzotónio	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	7	11	1	1	1	6	9	1	1	7	7	7	9	3	11	7	8	392	Não Aceitável		
E100 039	Pirocton e Olamine	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	1	7	9	9	4	7	1	3	11	3	5	120	Carece Decisão		
E100 039	Pirocton e Olamine	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	1	7	9	9	4	7	1	3	11	3	5	120	Carece Decisão		
E100 039	Pirocton e Olamine	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	1	7	9	9	8	7	1	3	11	3	11	440	Não Aceitável		
E100 039	Pirocton e Olamine	Ponto de Fusão	Pureza geral	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	1	7	9	9	8	7	1	3	11	3	11	440	Não Aceitável		
E100 039	Pirocton e Olamine	Cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	1	7	9	9	8	7	1	3	11	3	11	440	Não Aceitável		

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 3/10)

					clasificações															Análise de Risco															Avaliação do Risco	Controlo do Risco
					clasificações																															
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) - Valor	Tipo de M P	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações							
					Histórico de Resultados	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância			Classificação do Produto Final	Quantidade relativa a produto acabado			Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico														
						SOO nº N	no 20 pontos mais com		Distribuição	Teste U	Teste sem menos de 10 pontos/ Fornecedor sem menos																									

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 4/10)

					clasificações																										
					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco					
					clasificações																										
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados					Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância			Classificação do Produto Final	Quantidade relativa do produto acabado	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL	Periodicidade da Análise		Detetabilidade Durante o Fabrico							
					SOO nº	Análise CPK	Teste T	Teste U	Distribuição normal		Nível Histórico	Lotes Analisados				Nível Confiança no Fornecedor									Higroscópicos				Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância
													Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor																
E100 057	Nipagin Sódico	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	5	1	1	1	3	9	1	9	6	3	7	7	3	11	1	6	108	Aceitável		
E100 057	Nipagin Sódico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	5	1	1	1	3	9	1	9	6	3	7	7	3	11	1	6	108	Aceitável		
E100 057	Nipagin Sódico	Identificação A: espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	240	Não Aceitável		
E100 057	Nipagin Sódico	Identificação D: Reação (a)de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	240	Não Aceitável		
E100 057	Nipagin Sódico	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	180	Carece Decisão		
E100 057	Nipagin Sódico	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	0	0	0	0	0	9	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	180	Carece Decisão		
E100 057	Nipagin Sódico	Substâncias Relacionadas	pureza orgânicos	Quantitativo	1	0	0	0	0	0	9	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	330	Não Aceitável		
E100 057	Nipagin Sódico	cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	330	Não Aceitável		

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 5/10)

					clasificações																										
					Análise de Risco																		Avaliação do Risco	Controlo do Risco							
					clasificações																										
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados	Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância		Classificação do Produto Final	Quantidade relativa do produto acabado	Duração Prevista de Tratamento		Toxicidade - NOEL	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico											
							Lotes Analisados	Nível de Confiança no Fornecedor			Higroscópicos	Termolábéis	Oxidáveis								Nível Estabilidade da Substância										
								SOO nº N	Análise CPK	Teste T												Teste U		Nível Histórico							
E100 057	Nipagin Sódico	sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	11	330	Não Aceitável	
E100 057	Nipagin Sódico	água	Pureza geral	Quantitativo	1	0	0	0	0	0	9	5	1	1	1	3	9	1	9	6	5	7	7	3	11	1	6	11	330	Não Aceitável	
E100 057	Nipagin Sódico	doseamento	Composições	Quantitativo	1	0	0	0	0	0	7	5	1	1	1	3	9	1	9	6	4	7	7	3	11	1	6	8	192	Carece Decisão	
E100 058	Nipazol não Sódico	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	5	7	11	3	11	5	7	6	210	Carece Decisão
E100 058	Nipazol não Sódico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	5	7	11	3	11	5	7	6	210	Carece Decisão
E100 058	Nipazol não Sódico	Identificação A: ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	8	7	11	3	11	5	7	8	448	Não Aceitável
E100 058	Nipazol não Sódico	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	7	7	11	3	11	5	7	8	392	Não Aceitável
E100 058	Nipazol não Sódico	Aspetto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	7	7	11	3	11	5	7	6	294	Carece Decisão
E100 058	Nipazol não Sódico	acidez	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	7	7	11	3	11	5	7	6	294	Carece Decisão

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 6/10)

					clasificações																														
					Análise de Risco																		Avaliação do Risco	Controlo do Risco											
					clasificações																														
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações							
					Histórico de Resultados	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância		Classificação do Produto Final	Quantidade relativa do produto acabado	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL		Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico																
						SOO, nº N	Análise CPK	Teste T	Teste U	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados								Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor		Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos				Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância				
				os/Ensaio limite																															
E100 058	Nipazol não Sódico	Substâncias Aparentadas	pureza orgânicos	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	8	7		11	3	11	5	7		11	11	11	616	Não Aceitável
E100 058	Nipazol não Sódico	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	8	7		11	3	11	5	7		11	11	11	616	Não Aceitável
E100 058	Nipazol não Sódico	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	7	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	7	7		11	3	11	5	7		11	5	8	392	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	5	7		11	3	11	5	7		11	1	6	210	Carece Decisão
E100 059	Nipazol Sódico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	5	7		11	3	11	5	7		11	1	6	210	Carece Decisão
E100 059	Nipazol Sódico	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	7	7		11	3	11	5	7		11	5	8	392	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	Identificação D: Reação (a)de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	7	7		11	3	11	5	7		11	5	8	392	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	0	7	7		11	3	11	5	7		11	1	6	294	Carece Decisão

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 7/10)

					clasificações																												
					Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco							
					clasificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) Valor	Tipo de M.P.	(S)					(S) Valor	(D)		(D) Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados						Caracterização do ensaio	Confiança no Fornecedor			Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Quantidade relativa a produto acabado	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL	Periodicidade da Análise		Detetabilidade Durante o Fabrico								
					S.O.O. Nº	Análise CPK		Teste T	Teste U	Distribuição		Nível Histórico	Lotes Analisados	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor										Nível Confiança no Fornecedor				Higroscópicos	Termolábéis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância
E100 059	Nipazol Sódico	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	8	7	11	3	11	5	7	11	1	6	336	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	Substâncias Aparentadas	pureza orgânicos	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	8	7	11	3	11	5	7	11	11	11	616	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	7	7	11	3	11	5	7	11	11	11	11	539	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	7	7	11	3	11	5	7	11	11	11	11	539	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	água	Pureza geral	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	9	1	1	8	7	11	3	11	5	7	11	11	11	616	Não Aceitável
E100 059	Nipazol Sódico	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	7	11	1	1	1	6	9	9	1	1	7	7	11	3	11	5	7	11	5	8	392	Não Aceitável
E100 086	Cloroto Benzalcónico 50%	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	9	1	1	1	5	9	9	1	1	4	7	11	3	11	5	7	11	1	1	6	168	Carece Decisão
E100 086	Cloroto Benzalcónico 50%	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	9	1	1	1	5	9	9	1	1	4	7	11	3	11	5	7	11	1	1	6	168	Carece Decisão
E100 086	Cloroto Benzalcónico 50%	Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	9	1	1	1	5	9	9	1	1	7	7	11	3	11	5	7	11	5	8	392	Não Aceitável	

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 8/10)

					clasificações																															
					Análise de Risco																	Avaliação do Risco	Controlo do Risco													
					clasificações																															
N.º	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) - Valor	Tipo de M P	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações							
					Histórico de Resultados	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância			Classificação do Produto Final	Quantidade relativa a produto acabado			Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico														
						SOO nºN	20 no total	com pontuação	Distribuição	Fornecedor sem problemas de estabilidade	Nível Histórico	Caracterização do ensaio	Lotes Analisados										Higroscópicos		Termolábéis	Oxidáveis				Nível Estabilidade da Substância						
														Reclamações																	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor				
E100 086	Cloreto Benzalcónico 50%	Identificação E: Reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	1	9	1	1	1	5	9	9	1	1	0	7	7		11	3	11	5	7		11	539	Não Aceitável		
E100 086	Cloreto Benzalcónico 50%	Aspeto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	9	9	1	1	1	5	9	9	1	1	0	6	7		11	3	11	5	7		11	5	8	336	Não Aceitável
E100 086	Cloreto Benzalcónico 50%	acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	9	9	9	1	1	1	5	9	9	1	1	0	6	7		11	3	11	5	7		11	1	6	252	Carece Decisão
E100 086	Cloreto Benzalcónico 50%	massa molecular relativa	Composição	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	7	9	9	1	1	1	5	9	9	1	1	0	7	7		11	3	11	5	7		11	11	11	539	Não Aceitável
E100 086	Cloreto Benzalcónico 50%	impurezas A,B e C	pureza orgânicos	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	9	9	1	1	1	5	9	9	1	1	0	8	7		11	3	11	5	7		11	11	11	616	Não Aceitável
E100 086	Cloreto Benzalcónico 50%	cinzas Sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	9	9	1	1	1	5	9	9	1	1	0	8	7		11	3	11	5	7		11	11	11	616	Não Aceitável
E100 086	Cloreto Benzalcónico 50%	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	7	9	9	1	1	1	5	9	9	1	1	0	7	7		11	3	11	5	7		11	5	8	392	Não Aceitável
E100 104	Digluconato de Clorohe	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	1	11	1	1	1	6	1	9	1	1	7	4	7		1	3	11	3	5		11	1	6	120	Carece Decisão

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 9/10)

					clasificações																								
					Análise de Risco																		Avaliação do Risco	Controlo do Risco					
					clasificações																								
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações	
					Histórico de Resultados						Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância			Classificação do Produto Final	Quantidade relativa do produto acabado	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL		Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico				
					SOO - Nº	no 20		com pontos	Distribuição	menos de 10 pontos/Fornecedor em menos de 10 pontos/F																			

Tabela B.2 - Tabela Análise de risco para Conservantes (Parte 10/10)

					clasificações																															
					Análise de Risco																	Avaliação do Risco	Controlo do Risco													
					clasificações																															
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(S)					(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações										
					Histórico de Resultados						Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância			Tipo de MP	Classificação do Produto Final	Quantidade relativa do produto acabado	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade - NOEL				(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico							
					SOO Nº	Análise CPK	Teste T	Teste U	Distribuição	Nível de Confiança no Fornecedor sem testes de estabilidade	Caraterização do ensaio	Lotes Analisados	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor	Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis												Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância					
	Cloridina 20%																																			
E100 104	Digluconato de Cloridina 20%	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	7	11	1	1	1	6	1	9	1	1	7	7	7			1	3	11	3	5		11	5	8	280	Carece Decisão
E100 157	Versatil PC	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	7	1		1	4	9	9	1	1	0	4	7			1	0	11	1	4		11	1	6	96	Aceitável
E100 157	Versatil PC	Odor	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	1	7	1		1	4	9	9	1	1	0	4	7						4		11		11	176	Carece Decisão	
E100 157	Versatil PC	Densidade	Pureza geral	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	11	6	9	7	1		1	4	9	9	1	1	0	7	7			1	0	11	1	4		11	11	11	308	Não Aceitável
E100 157	Versatil PC	doseamento: Octane-1,2-diol	Composição	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N. A.	N. A.	1	7	7	1		1	4	9	9	1	1	0	6	7			1	0	11	1	4		11	5	8	192	Carece Decisão

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 1/16)

		clasificações																														
		Análise de Risco																												Avaliação do Risco	Controlo do Risco	
		clasificações																														
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)													(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância			Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	Periodicidade da Análise		Detetabilidade Durante o Fabrico							
					Nº de OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal/Distribuição normal mas com 10 a 20 pontos	menos de 10 pontos/Fornecido ou sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Nível Confiança no Fornecedor			Higroscópicos	Termolábeis									Oxidáveis				Nível Estabilidade da Substância		
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor	
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Aspeto da solução	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	6	9	1	9	6	4	3	1	3	9	1	3	11	1	6	72	aceitável
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	11	1	1	1	6	9	1	9	6	4	3	1	3	9	1	3	11	1	6	72	aceitável
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Identificação A: reacção de acetatos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	11	11	198	Não Aceitável
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Identificação B: reacção de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	11	11	198	Não Aceitável
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Aspeto da solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	1	6	108	aceitável
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	7	3	1	3	9	1	3	11	1	6	126	aceitável

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 2/16)

					clasificações																											
					Análise de Risco																								Avaliação do Risco	Controlo do Risco		
					clasificações																											
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)												(O) - Valor	(S)				(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações					
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				Tipologia de MP	Classificação do Produto Final		Dosagem	Duração Prevista de Tratamento				Toxicidade	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico		
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal/ Distribuição normal	menos de 10 pontos/ Fornecidos ou sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados				Nível de Confiança no Fornecedor		Higroscópicos	Termolábeis												Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	
E10001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	substâncias redutoras	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	11	11	198	Não Aceitável
E10001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	11	11	198	Não Aceitável
E10001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	11	11	198	Não Aceitável
E10001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	cálcio e magnésio	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	11	11	198	Não Aceitável
E10001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	ferro	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	3	11	11	11	198	Não Aceitável

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 3/16)

					clasificações																											
					Análise de Risco																											
					clasificações																											
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)														(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações		
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade		Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico					
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecidos ou sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Confiança no Fornecedor			Nível Estabilidade da Substância	Higroscópicos	Termolábeis		Oxidáveis												
						Análise CPK	Teste T						Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor																	
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	11	1	1	1	6	9	1	9	6	7	3	1	3	9	1	11	11	11	231	Não Aceitável	
E100001	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	doseamento	Composição	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	7	11	1	1	1	6	9	1	9	6	6	3	1	3	9	1	11	11	11	198	Não Aceitável	
E100002	Ácido Bórico	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	9	1	1	4	2	3	11	3	9	1	5	11	1	6	60	aceitável
E100002	Ácido Bórico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	9	1	1	4	2	3	11	3	9	1	5	11	1	6	60	aceitável
E100002	Ácido Bórico	Identificação A	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	9	1	1	4	5	3	11	3	9	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável
E100002	Ácido Bórico	Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	9	1	1	4	5	3	11	3	9	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável
E100002	Ácido Bórico	Aspeto da solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	9	1	1	4	4	3	11	3	9	1	5	11	1	6	120	Carece Decisão

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 4/16)

				clasificações																												
				Análise de Risco																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco							
				clasificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)														(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações		
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade		Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico					
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância															
						Análise CPK	Teste T											Teste U		Reclamações											Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100002	Ácido Bórico	Solubilidade em etanol 96%	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	9	1	1	4	4	3	11	3	9	1	5	11	11	11	220	Não Aceitável
E100002	Ácido Bórico	pH	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	3	1	1	1	2	9	1	1	4	5	3	11	3	9	1	5	11	1	6	150	Carece Decisão
E100002	Ácido Bórico	Matéria Organica	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	9	1	1	4	4	3	11	3	9	1	5	11	11	11	220	Não Aceitável
E100002	Ácido Bórico	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	9	1	1	4	4	3	11	3	9	1	5	11	11	11	220	Não Aceitável
E100002	Ácido Bórico	doseamento	Composição	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	7	3	1	1	1	2	9	1	1	4	5	3	11	3	9	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável
E100005	Ácido Clorídrico	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	1	9	9	6	3	3	11	3	11	1	6	11	1	6	108	aceitável
E100005	Ácido Clorídrico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	1	9	9	6	3	3	11	3	11	1	6	11	1	6	108	aceitável

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 5/16)

					clasificações																											
					Análise de Risco																											
					clasificações																											
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)															(O))-Valor	(S)					(D)		(D))-Valor	Niv el de Risc o	Consid eraçõe s		
					Histórico de Resultados						Carate rizaçã o do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				Tip o de M P	Classificação do Produto Final	Dos age m	Dura ção Previ sta de Trata ment o	Toxi cida de	(S))-V al or	Period icidad e da Anális e				Deteta bilidad e Durant e o Fabric o	
					N o O O S	20 ou mais pontos com distribuiç ão normal		Distri buiçã o não norm al/ Distri buiçã o norm al mas com 10 a 20 ponto s	meno s de 10 pont os/ Fom eced or sem dado s ou com distri buiçã o não norm al	Niv el Históric o		Lote s Analisado s				Nive l Conf ianç a no Fom eced or	Higros cópico s	Term olábe is	Oxi dáve is													Nivel Estab ilidad e da Subst ância
						An álise CP K	T este T						Teste U	Recla maçõe s	Fome cimen to de docum enaçã o técnic a																	
E10 000 5	Ácido Clorídrico	Densidade relativa	Purez a geral	Quantitativo	1	N. A.	N. A.	N.A.	11	6	9	3	1	1	1	2	1	9	9	6	6	3	11	3	11	1	6	11	11	11	396	Não Aceitá vel
E10 000 5	Ácido Clorídrico	Identificação A:	Identi ficaçã o	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N. A.	N. A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	1	9	9	6	5	3	11	3	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitá vel
E10 000 5	Ácido Clorídrico	Identificação B: reacção de cloretos	Identi ficaçã o	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N. A.	N. A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	1	9	9	6	5	3	11	3	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitá vel
E10 000 5	Ácido Clorídrico	Identificação C:	Identi ficaçã o	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N. A.	N. A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	1	9	9	6	5	3	11	3	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitá vel
E10 000 5	Ácido Clorídrico	Aspeto da solução	Purez a geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N. A.	N. A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	1	9	9	6	5	3	11	3	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitá vel
E10 000 5	Ácido Clorídrico	Cloro Livre	Purez a inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N. A.	N. A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	1	9	9	6	5	3	11	3	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitá vel
E10 000 5	Ácido Clorídrico	sulfatos	Purez a	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N. A.	N. A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	1	9	9	6	5	3	11	3	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitá vel

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 6/16)

					clasificações																													
					Análise de Risco																													
					clasificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)														(O) - Valor	(S)						(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações			
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico									
					Nº de OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição não normal	menos de 10 pontos/Fornecido ou sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível de Qualificação e avaliação do Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis									Nível Estabilidade da Substância							
						Análise CPK	Teste T																					Teste U						
			inorgânicos																															
E10005	Ácido Clorídrico	resíduos por evaporação	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	3	1	1	1	2	1	9	9	6	6	3	11	3	11	1	6	11	11	11	396	Não Aceitável		
E10005	Ácido Clorídrico	doseamento	Composição	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	3	1	1	1	2	1	9	9	6	6	3	11	3	11	1	6	11	11	11	396	Não Aceitável		
E10085	Álcool Etilico 96%	Aspetto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	9	9	11	10	3	3	5	5	11	1	5	11	1	6	90	aceitável		
E10085	Álcool Etilico 96%	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	9	9	11	10	3	3	5	5	11	1	5	11	1	6	90	aceitável		
E10085	Álcool Etilico 96%	Identificação A: densidade relativa	Identificação	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	11	1	1	1	1	1	9	9	11	10	7	3	5	5	11	1	5	11	11	11	385	Não Aceitável		
E10085	Álcool Etilico 96%	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	1	1	1	1	9	9	11	10	6	3	5	5	11	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável		

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 7/16)

Nº		Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	classificações																				Avaliação do Risco	Controlo do Risco				
						Análise de Risco																									
						classificações																									
(O)																				(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Dosem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade		Periodicidade da Análise	Detetada e Durante o Fabrico									
Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Qualificação e avaliação do Fornecedor	Nível de Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância								Tipologia de MP	Classificação do Produto Final	Dosem		Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade			
	Análise CPK	Teste T				Teste U																									
E100085	Álcool 96%	Etilico	Aspeto da solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	1	1	1	9	9	11	10	5	3	5	11	1	6	150	Carece Decisão			
E100085	Álcool 96%	Etilico	acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	1	1	1	9	9	11	10	5	3	5	11	1	6	150	Carece Decisão			
E100085	Álcool 96%	Etilico	Absorvância	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	1	1	1	9	9	11	10	5	3	5	11	11	11	275	Não Aceitável			
E100085	Álcool 96%	Etilico	resíduos por evaporação	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	1	1	1	1	9	9	11	10	6	3	5	11	11	11	330	Não Aceitável			
E100020	Cetiol V		Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	7	3	11	1	6	30	aceitável		
E100020	Cetiol V		Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	7	3	11	1	6	30	aceitável		
E100020	Cetiol V		Identificação relativa A: densidade	Identificação	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	11	1	1	1	1	1	1	1	1	5	3	7	3	11	1	11	275	Não Aceitável		

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 8/16)

				classificações																																	
				Análise de Risco																																	
				classificações																																	
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações					
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final		Dose em	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico											
					Nº de OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição normal com 10 a 20 pontos	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição normal	Nível Histórico		Lotes analisados	Fornecedores			Nível de Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis									Nível Estabilidade da Substância									
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica														Qualificação e avaliação do Fornecedor								
E10020	Cetiol V	Identificação B: Valor de Saponificação	Identificação	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	11	1	1	1	1	1	1	1	1	5	3	7	3	11	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável						
E10020	Cetiol V	índice de Ácido	Pureza geral	Quantitativo	1	3	N.A.	N.A.	11	5	9	1	1	1	1	1	1	1	1	4	3	7	3	11	1	5	11	1	6	120	Carece Decisão						
E10020	Cetiol V	índice de peróxido	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	1	1	1	1	1	1	1	5	3	7	3	11	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável							
E10020	Cetiol V	índice de iodo	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	1	1	1	1	1	1	1	5	3	7	3	11	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável							
E10020	Cetiol V	água	Pureza geral	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	1	1	1	1	1	1	1	5	3	7	3	11	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável							
E10020	Cetiol V	cinzas totais	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	1	1	1	1	1	1	1	4	3	7	3	11	1	5	11	11	11	220	Não Aceitável							

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 9/16)

					clasificações																										
					Análise de Risco																										
					clasificações																										
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)													(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações		
					Histórico de Resultados					Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor				Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	Periodicidade da Análise		Detetabilidade Durante o Fabrico						
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição normal	menos de 10 pontos/Fornecido sem dados ou com distribuição normal		Nível Histórico	Lotes Analisados	Nível Confiança no Fornecedor			Higroscópicos	Temoláveis									Oxidáveis				Nível Estabilidade da Substância	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E10010	Álcool Isopropílico	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	11	1	1	4	2	3	7	7	11	1	6	72	aceitável		
E10010	Álcool Isopropílico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	11	1	1	4	2	3	7	7	11	1	6	72	aceitável		
E10010	Álcool Isopropílico	Identificação A: Densidade Relativa	Identificação	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	11	3	1	1	1	2	11	1	1	4	6	3	7	7	11	1	6	11	396	Não Aceitável	
E10010	Álcool Isopropílico	Identificação D	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	11	1	1	4	5	3	7	7	11	1	6	11	330	Não Aceitável	
E10010	Álcool Isopropílico	Aspeto da solução	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	11	1	1	4	5	3	7	7	11	1	6	11	1	180	Carece Decisão
E10010	Álcool Isopropílico	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	11	1	1	4	5	3	7	7	11	1	6	11	1	180	Carece Decisão
E10010	Álcool Isopropílico	Peróxidos	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	11	1	1	4	4	3	7	7	11	1	6	11	11	264	Não Aceitável

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 10/16)

					clasificações																											
					Análise de Risco																											
					clasificações																											
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)															(O) - Valor	(S)					(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações		
					Histórico de Resultados					Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância					Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico					
					Nº de OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal/Distribuição normal mas com 10 a 20 pontos	menos de 10 pontos/Fornecidos ou dados com distribuição não normal		Nível Histórico	Lotes Analisados	Confiança no Fornecedor			Nível de Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis												Nível Estabilidade da Substância	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E10010	Álcool Isopropílico	Absorvância	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	11	1	1	4	4	3	7	7	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável
E10010	Álcool Isopropílico	Substâncias Não Voláteis	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	1	N.A.	1	9	3	1	1	1	2	11	1	1	4	4	3	7	7	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável
E10010	Álcool Isopropílico	água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	3	1	1	1	2	11	1	1	4	5	3	7	7	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitável
E10082	Vaselina Branca	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	7	7	11	1	6	11	1	6	36	aceitável
E10082	Vaselina Branca	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	7	7	11	1	6	11	1	6	36	aceitável
E10082	Vaselina Branca	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	7	7	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável
E10082	Vaselina Branca	identificação D: Aspecto	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	7	7	11	1	6	11	11	11	264	Não Aceitável

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 11/16)

					clasificações																											
					Análise de Risco																											
					clasificações																											
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)													(O) - Valor	(S)					(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações				
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	(S) - Valor				Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico		
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos		Termolábeis	Oxidáveis											Nível Estabilidade da Substância	
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100082	Vaselina Branca	acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	7	7	11	1	6	11	1	6	108	aceitável
E100082	Vaselina Branca	cinzas Sulfúricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	3	7	7	11	1	6	11	11	11	330	Não Aceitável
E100082	Vaselina Branca	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	Pureza orgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	7	7	11	1	6	11	11	11	198	Não Aceitável
E100049	Tego Care 450	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	1	9	11	7	3	3	1	3	11	1	4	11	1	6	72	aceitável
E100049	Tego Care 450	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	1	9	11	7	3	3	1	3	11	1	4	11	1	6	72	aceitável
E100049	Tego Care 450	Ponto de fusão	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	3	1	1	1	2	1	9	11	7	6	3	1	3	11	1	4	11	11	11	264	Não Aceitável

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 12/16)

				clasificações																													
				Análise de Risco																													
				clasificações																													
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																	(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final		Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico						
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Fornecedor			Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
						Análise CPK	Teste T						Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor																		
E100049	Tego Care 450	índice de saponificação	Pureza geral	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	3	1	1	1	2	1	9	11	7	6	3	1	3	11	1	4	11	11	264	Não Aceitável		
E100049	Tego Care 450	água	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	9	3	1	1	1	2	1	9	11	7	6	3	1	3	11	1	4	11	11	264	Não Aceitável		
E100108	Cutina GMS	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	9	9	1	6	3	3	7	3	11	1	5	11	1	6	90	aceitável	
E100108	Cutina GMS	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	3	1	1	1	2	9	9	1	6	3	3	7	3	11	1	5	11	1	6	90	aceitável	
E100108	Cutina GMS	Identificação A: ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	9	N.A.	5	11	3	1	1	1	2	9	9	1	6	6	3	7	3	11	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100108	Cutina GMS	Identificação B: TLC	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	3	1	1	1	2	9	9	1	6	5	3	7	3	11	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável	
E100108	Cutina GMS	índice de Ácido	Pureza geral	Quantitativo	1	3	9	N.A.	N.A.	4	9	3	1	1	1	2	9	9	1	6	5	3	7	3	11	1	5	11	1	6	150	Carece Decisão	

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 13/16)

		clasificações																															
		Análise de Risco																												Avaliação do Risco	Controlo do Risco		
		clasificações																															
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações	
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância					Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	(S) - Valor		Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico				
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição não normal	menos de 10 pontos/Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																		Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E100108	Cutina GMS	índice de iodo	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	3	9	N.A.	N.A.	4	9	3	1	1	1	2	9	9	1	6	5	3	7	3	11	1	5	11	11	11	275	Não Aceitável	
E100108	Cutina GMS	índice de saponificação	Pureza geral	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	N.A.	5	9	3	1	1	1	2	9	9	1	6	6	3	7	3	11	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100108	Cutina GMS	cinzas totais	Pureza inorgânicos	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	11	7	9	3	1	1	1	2	9	9	1	6	6	3	7	3	11	1	5	11	11	11	330	Não Aceitável	
E100097	ABIL 350	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	1	9	9	6	2	3	1	3	11	1	4	11	1	6	48	aceitável	
E100097	ABIL 350	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	1	1	1	1	1	1	9	9	6	2	3	1	3	11	1	4	11	1	6	48	aceitável	
E100097	ABIL 350	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Identificação	Quantitativo	1	9	N.A.	N.A.	N.A.	5	11	1	1	1	1	1	1	9	9	6	6	3	1	3	11	1	4	11	11	11	264	Não Aceitável	

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 14/16)

					clasificações																										
					Análise de Risco																									Avaliação do Risco	Controlo do Risco
					clasificações																										
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)															(O) - Valor	(S)					(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações	
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância				Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico				
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição não normal/ Distribuição normal mas com 10 a 20 pontos	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis												Nível Estabilidade da Substância
						Análise CPK	Teste T						Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Qualificação e avaliação do Fornecedor																
E100097	ABIL 350	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	1	1	1	1	9	9	6	5	3	1	3	11	1	4	11	11	11	220	Carece Decisão
E100097	ABIL 350	Identificação C:	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	1	1	1	1	9	9	6	5	3	1	3	11	1	4	11	11	11	220	Carece Decisão
E100097	ABIL 350	Identificação D	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	1	1	1	1	1	9	9	6	5	3	1	3	11	1	4	11	11	11	220	Carece Decisão
E100097	ABIL 350	Acidez	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	1	1	1	1	9	9	6	4	3	1	3	11	1	4	11	1	6	96	aceitável
E100097	ABIL 350	Compostos Fenilados	Pureza orgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	1	1	1	1	9	9	6	4	3	1	3	11	1	4	11	11	11	176	Carece Decisão
E100097	ABIL 350	Oleos Minerais	Pureza orgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	1	1	1	1	1	9	9	6	4	3	1	3	11	1	4	11	11	11	176	Carece Decisão

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 15/16)

					clasificações																											
					Análise de Risco																											
					clasificações																											
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(O) - Valor	(S)					(S) - Valor	(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor					Estabilidade da Substância					Classificação do Produto Final	Dosagem	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	Periodicidade da Análise		Detetabilidade Durante o Fabrico				
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição não normal	menos de 10 pontos/ Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados	Fornecedor			Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância												
						Análise CPK	Teste T						Reclamações	Fornecimento de documentação técnica	Qualificação e avaliação do Fornecedor																	
E10097	ABIL 350	Matéria Volátil	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	1	N.A.	1	9	1	1	1	1	1	9	9	6	4	3	1	3	11	1	4	11	11	176	Carece Decisão		
E10097	ABIL 350	Aspeto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	1	1	1	5	1	9	9	6	3	3	1	3	11	1	4	11	1	6	72	aceitável
E10097	ABIL 350	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	9	1	1	1	5	1	9	9	6	3	3	1	3	11	1	4	11	1	6	72	aceitável
E10097	ABIL 350	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Identificação	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	11	9	1	1	1	5	1	9	9	6	7	3	1	3	11	1	4	11	11	11	308	Não Aceitável
E10097	ABIL 350	Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	5	1	9	9	6	6	3	1	3	11	1	4	11	11	11	264	Não Aceitável
E10097	ABIL 350	Identificação C:	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	5	1	9	9	6	6	3	1	3	11	1	4	11	11	11	264	Não Aceitável
E10097	ABIL 350	Identificação D	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	11	9	1	1	1	5	1	9	9	6	6	3	1	3	11	1	4	11	11	11	264	Não Aceitável

Tabela B.3 - Tabela Análise de risco para Excipientes (Parte 16/16)

					clasificações																												
					Análise de Risco																								Avaliação do Risco	Controlo do Risco			
					clasificações																												
Nº	Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O)																(O) - Valor	(S)						(D)		(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações	
					Histórico de Resultados						Caraterização do ensaio	Confiança no Fornecedor						Estabilidade da Substância				Tipologia de MP	Classificação do Produto Final	Dose em	Duração Prevista de Tratamento	Toxicidade	(S) - Valor	Periodicidade da Análise	Detetabilidade Durante o Fabrico				
					Nº OOS	20 ou mais pontos com distribuição normal		Distribuição normal/Distribuição não normal	menos de 10 pontos/Fornecedor sem dados ou com distribuição não normal	Nível Histórico		Lotes Analisados				Nível Confiança no Fornecedor	Higroscópicos	Termolábeis	Oxidáveis	Nível Estabilidade da Substância													
						Análise CPK	Teste T						Teste U	Reclamações	Fornecimento de documentação técnica																		Nível Qualificação e avaliação do Fornecedor
E10097	ABIL 350	Acidez	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	1	1	1	5	1	9	9	6	5	3	1	3	11	1	4	11	1	6	120	aceitável	
E10097	ABIL 350	Compostos Fenilados	Pureza orgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	1	1	1	5	1	9	9	6	5	3	1	3	11	1	4	11	11	11	220	Carece Decisão	
E10097	ABIL 350	Oleos Minerais	Pureza orgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	9	9	1	1	1	5	1	9	9	6	5	3	1	3	11	1	4	11	11	11	220	Carece Decisão	
E10097	ABIL 350	Matéria Volátil	Pureza geral	Quantitativo	1	N.A.	N.A.	N.A.	11	6	9	9	1	1	1	5	1	9	9	6	7	3	1	3	11	1	4	11	11	11	308	Não Aceitável	

ANEXO C - MITIGAÇÃO DO RISCO

As tabelas C.1, C.2 e C.3 incluídas nos anexos foram utilizadas para apoiar e enriquecer as discussões ao longo deste trabalho. As tabelas fornecem uma visão detalhada dos dados recolhidos, referentes à mitigação do risco. Esses anexos são vitais para a compreensão completa dos métodos e conclusões deste estudo.

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 1/13)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				classificações							
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)	
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico									
Acetado Prednisolona	aspeto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	9	11	1	1	1	18	Aceitável
Acetado Prednisolona	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	9	11	3	11	7	126	Aceitável
Acetado Prednisolona	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Acetado Prednisolona	Identificação B: TLC	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Acetado Prednisolona	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Acetado Prednisolona	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	4	9	11	1	1	1	36	Aceitável
Acetado Prednisolona	Doseamento	Composição	Quantitativo	4	9	11	3	5	4	144	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	aspeto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	8	11	1	1	1	24	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	8	11	3	11	7	168	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	Identificação A: espectrofotometria de absorvância no ultravioleta e visível	Identificação	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
ACETAZOLAMIDA PO	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 2/13)

				Análise de Risco							Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				classificações								
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)		
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico										
ACETAZOLAMIDA PO	Doseamento	Composição	Quantitativo	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	aspeto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	6	11	1	1	1	12	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	6	11	7	11	9	108	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	Identificação A: Ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	Aspecto da solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável	
ÁCIDO SALICÍLICO	doseamento	Composição	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Aspeto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	10	11	1	1	1	40	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	10	11	9	1	5	200	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	pH	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	doseamento	Composição	Quantitativo	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	pH	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato ciclopentolato	doseamento	Composição	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 3/13)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações							
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)	
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico									
Cloridrato ciclopentolato	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	9	11	1	1	1	36	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	9	11	9	1	5	180	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	pH	Pureza geral	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato ciclopentolato	doseamento	Composição	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato de clonidina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	10	11	1	1	1	30	Aceitável
Cloridrato de clonidina	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	10	11	9	1	5	150	Aceitável
Cloridrato de clonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável
Cloridrato de clonidina	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável
Cloridrato de clonidina	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	10	11	5	1	3	150	Aceitável
Cloridrato de clonidina	pH	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável
Cloridrato de clonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável
Cloridrato de clonidina	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável
Cloridrato de clonidina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável
Cloridrato de clonidina	doseamento	Composição	Quantitativo	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável
Cloranfenicol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	1	1	1	21	Aceitável
Cloranfenicol	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	11	1	6	126	Aceitável
Cloranfenicol	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cloranfenicol	Acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	5	1	3	105	Aceitável
Cloranfenicol	Substâncias aparentadas	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Cloranfenicol	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cloranfenicol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cloranfenicol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cloranfenicol	doseamento	Composição	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Clotrimazol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	6	11	1	1	1	18	Aceitável
Clotrimazol	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	6	11	11	1	6	108	Aceitável
Clotrimazol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 4/13)

				Análise de Risco							Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				classificações								
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)		
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico										
Clotrimazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	6	11	1	1	1	42	Aceitável	
Clotrimazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável	
Clotrimazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	6	11	1	1	1	42	Aceitável	
Clotrimazol	doseamento	Composição	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	5	11	1	1	1	15	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	5	11	7	11	9	135	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	Identificação A: TLC	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	Identificação C: reação de sulfatos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	Aspecto da solução S	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	5	11	1	1	1	25	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	pH	Pureza geral	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	5	11	1	1	1	35	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	águas	Pureza geral	Quantitativo	7	5	11	1	1	1	35	Aceitável	
Sulfato de Gentamicina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	Aceitável	
Hidrocortisona	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	9	11	1	1	1	18	Aceitável	
Hidrocortisona	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	9	11	3	11	7	126	Aceitável	
Hidrocortisona	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	9	11	5	5	5	180	Aceitável	
Hidrocortisona	Identificação B: HPLC	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	9	11	5	5	5	180	Aceitável	
Hidrocortisona	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Hidrocortisona	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Hidrocortisona	doseamento	Composição	Quantitativo	5	9	11	5	5	5	225	Aceitável	
Hidrocortisona	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Hidrocortisona	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Hidrocortisona	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Hidrocortisona	Identificação B: HPLC	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Hidrocortisona	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Hidrocortisona	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Hidrocortisona	doseamento	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Maleato de Timolol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Maleato de Timolol	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Maleato de Timolol	Ponto de fusão	Pureza geral	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Maleato de Timolol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Maleato de Timolol	Aspecto da solução S	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	9	1	5	225	Aceitável	

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 5/13)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações							
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)	
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico									
Maleato de Timolol	pH	Pureza geral	Quantitativo	5	9	11	9	1	5	225	Aceitável
Maleato de Timolol	pureza enantiomorfa, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Maleato de Timolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Maleato de Timolol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Maleato de Timolol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Maleato de Timolol	doseamento	Composição	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Metronidazol	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável
Metronidazol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável
Metronidazol	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Metronidazol	Aspecto da Solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável
Metronidazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Metronidazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Metronidazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Metronidazol	doseamento	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Metronidazol	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável
Metronidazol	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável
Metronidazol	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Metronidazol	Aspecto da Solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável
Metronidazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Metronidazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Metronidazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Metronidazol	doseamento	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Óxido de zinco	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	2	6	11	1	1	1	12	Aceitável
Óxido de zinco	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	2	6	11	7	11	9	108	Aceitável
Óxido de zinco	Identificação A	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
Óxido de zinco	Identificação B: reação de zinco	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
Óxido de zinco	Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável
Óxido de zinco	carbonatos e substâncias insolúveis em ácidos	Pureza Orgânicas	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável
Óxido de zinco	ferro	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável
Óxido de zinco	perda por ignição	Pureza geral	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável
Óxido de zinco	doseamento	Composição	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
Piritiona Zinco	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 6/13)

				Análise de Risco							Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				classificações								
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)		
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico										
Piritona Zinco	pH	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Piritona Zinco	Identificação por Espectrofotometria UV/Vis	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Piritona Zinco	Determinação do zinco por compleximetria	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Piritona Zinco	Doseamento por iodometria	Composição	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Identificação F: Reações de sódio (a)	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Identificação F: Reações de sódio (b)	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Aspecto da solução S	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Ph	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	água	Pureza geral	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfacetamida sódica	Doseamento	Composição	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	10	11	1	1	1	40	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	10	11	9	1	5	200	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Identificação A	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (a)	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (b)	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	pH	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Água	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	doseamento	Composição	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	10	11	1	1	1	50	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	10	11	5	1	3	150	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Identificação A	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (a)	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 7/13)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				classificações							
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)	
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico									
Sulfato de Atropina	Identificação E: Reações de sulfatos (b)	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável
Sulfato de Atropina	pH	Pureza geral	Quantitativo	8	10	11	1	1	1	80	Aceitável
Sulfato de Atropina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	8	10	11	1	1	1	80	Aceitável
Sulfato de Atropina	Água	Pureza geral	Quantitativo	8	10	11	1	1	1	80	Aceitável
Sulfato de Atropina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	8	10	11	1	1	1	80	Aceitável
Sulfato de Atropina	doseamento	Composição	Quantitativo	8	10	11	1	1	1	80	Aceitável
Sulfato de Neomicina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	9	11	1	1	1	36	Aceitável
Sulfato de Neomicina	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	9	11	1	1	1	36	Aceitável
Sulfato de Neomicina	Identificação B: reação de sulfatos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Sulfato de Neomicina	pH	Pureza geral	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Sulfato de Neomicina	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Sulfato de Neomicina	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Sulfato de Neomicina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	Identificação B:	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	Identificação C	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	pH	Pureza geral	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	impurezas absorventes de luz	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	Água	Pureza geral	Quantitativo	6	7	11	5	1	3	126	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cloridrato de oxitetraclina micronizado	doseamento	Composição	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Tropicamida	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável
Tropicamida	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável
Tropicamida	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Tropicamida	Aspecto da solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável
Tropicamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Tropicamida	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Tropicamida	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 8/13)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações							
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)	
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico									
Tropicamida	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Tropicamida	doseamento	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Tropicamida	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável
Tropicamida	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável
Tropicamida	Identificação C: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Tropicamida	Aspecro da solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável
Tropicamida	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	5	3	162	Aceitável
Tropicamida	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável
Tropicamida	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Tropicamida	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Tropicamida	doseamento	Composição	Quantitativo	4	9	11	5	5	5	180	Aceitável
Clioquinol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	7	11	1	1	1	28	Aceitável
Clioquinol	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	4	7	11	1	1	1	28	Aceitável
Clioquinol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Clioquinol	Acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Clioquinol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	7	11	5	1	3	147	Aceitável
Clioquinol	halogenetos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Clioquinol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Clioquinol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Clioquinol	doseamento	Composição	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cetoconazol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	1	1	1	21	Aceitável
Cetoconazol	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	11	1	6	126	Aceitável
Cetoconazol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cetoconazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cetoconazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cetoconazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cetoconazol	doseamento	Composição	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Cetoconazol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	1	1	1	21	Aceitável
Cetoconazol	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	11	1	6	126	Aceitável
Cetoconazol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cetoconazol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	7	11	5	1	3	126	Aceitável
Cetoconazol	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 9/13)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controle do Risco
				clasificações							
				(O) - Val or	(S) - Val or	(D)			(D) - Val or		
Periodicidade da Análise inicial	Mitiga ção da periodi cidade análise	Detetabi lidade Durante o Fabrico									
Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados							Nível de Risco	Considerações
Cetoconazol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável
Cetoconazol	doseamento	Composição	Quantitativo	4	7	11	1	1	1	28	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	5	3	162	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Aspecto da Solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Água	Pureza geral	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	9	11	1	1	1	63	Aceitável
Cloridrato oximetazolina	de Doseamento	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	8	11	1	1	1	24	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Identificação A: Espectrofotometria de Absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de ultravioletas	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Identificação C: ensaios de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Composto A- limite de Flurbiprofeno	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	doseamento	Composição	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Identificação A: Espectrofotometria de Absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de ultravioletas	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Identificação C: ensaios de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	8	11	1	1	1	56	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	Composto A- limite de Flurbiprofeno	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável
Flurbiprofeno sódico	doseamento	Composição	Quantitativo	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável
Minoxidil	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	2	6	11	1	1	1	12	Aceitável
Minoxidil	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	2	6	11	11	1	6	72	Aceitável
Minoxidil	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
Minoxidil	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável
Minoxidil	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável
Minoxidil	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 10/13)

				Análise de Risco							Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				classificações								
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)		
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico										
Minoxidil	doseamento	Composição	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável	
Eritromicina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	6	11	1	1	1	18	Aceitável	
Eritromicina	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	6	11	11	1	6	108	Aceitável	
Eritromicina	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável	
Eritromicina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	6	11	1	1	1	42	Aceitável	
Eritromicina	Tiocianato	Pureza Orgânicas	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável	
Eritromicina	água	Pureza geral	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável	
Eritromicina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável	
Eritromicina	doseamento	Composição	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	doseamento	Composição	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	1	1	1	27	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	5	3	135	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Identificação D: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	5	1	3	135	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloridrato de Betaxolol	doseamento	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Dipropionato de Betametasona	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	9	11	1	1	1	18	Aceitável	
Dipropionato de Betametasona	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	9	11	3	11	7	126	Aceitável	
Dipropionato de Betametasona	Identificação B: espectrofotometria de absorvância de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 11/13)

				Análise de Risco							Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações								
				(O) - Val or	(S) - Val or	(D)			(D) - Val or	Nível de Risco		
Periodicidade da Análise inicial	Mitigaçã o da periodi cidade análise	Detetabi lidade Durante o Fabrico										
Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados									
Dipropionato de Betametasona	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	4	9	11	1	1	1	36	Aceitável	
Dipropionato de Betametasona	doseamento	Composição	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Dipropionato de Betametasona	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	10	11	1	1	1	30	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	10	11	9	1	5	150	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	Identificação A: espectrofotometria de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	10	11	1	1	1	50	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	Identificação D:	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	10	11	1	1	1	50	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	Aspecto da solução S	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	10	11	5	1	3	150	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	pH	Pureza geral	Quantitativo	6	10	11	5	1	3	180	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	fosfatos inorganicos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	10	11	1	1	1	50	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	água	Pureza geral	Quantitativo	5	10	11	5	1	3	150	Aceitável	
Dexametasona sódio fosfato	doseamento	Composição	Quantitativo	5	10	11	1	1	1	50	Aceitável	
Ofloxacina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	5	11	1	1	1	15	Aceitável	
Ofloxacina	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	5	11	11	1	6	90	Aceitável	
Ofloxacina	Identificação A: Espectrofotometria de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	Absorvancia	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	doseamento	Composição	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	5	11	1	1	1	15	Aceitável	
Ofloxacina	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	3	5	11	11	1	6	90	Aceitável	
Ofloxacina	Identificação A: Espectrofotometria de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	Absorvancia	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Ofloxacina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	Aceitável	
Ofloxacina	doseamento	Composição	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	Aceitável	
Cetorolac trometamol	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	8	11	1	1	1	16	Aceitável	
Cetorolac trometamol	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	2	8	11	11	1	6	96	Aceitável	
Cetorolac trometamol	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite	5	8	11	1	5	3	120	Aceitável	

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 12/13)

				Análise de Risco							Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações								
				Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)		
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico										
Cetorolac trometamol	Aspecto de solução S	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	8	11	5	1	3	96	Aceitável	
Cetorolac trometamol	pH	Pureza geral	Quantitativo	4	8	11	5	1	3	96	Aceitável	
Cetorolac trometamol	Absorvancia	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	8	11	1	1	1	32	Aceitável	
Cetorolac trometamol	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável	
Cetorolac trometamol	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável	
Cetorolac trometamol	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	8	11	1	1	1	48	Aceitável	
Cetorolac trometamol	doseamento	Composição	Quantitativo	5	8	11	1	1	1	40	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	5	1	3	180	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	10	11	9	1	5	200	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Identificação C: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Imureza A: HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	5	1	3	210	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Doseamento	Composição	Quantitativo	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	10	11	9	1	5	200	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	10	11	9	1	5	200	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Identificação C: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	10	11	1	1	1	60	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Imureza A: HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	10	11	5	1	3	210	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Cloridrato dorzolamida	de Doseamento	Composição	Quantitativo	7	10	11	1	1	1	70	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	

Tabela C.1 - Tabela Mitigação de risco para API (Parte 13/13)

				Análise de Risco							Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações								
				(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			(D) - Valor	Nível de Risco		
Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico										
Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados									
Tartarato de Brimonidina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	doseamento	Composição	Quantitativo	5	9	11	1	1	1	45	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	9	11	9	1	5	135	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Identificação B: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	Substâncias aparentadas, HPLC	Pureza Orgânicas	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Tartarato de Brimonidina	doseamento	Composição	Quantitativo	6	9	11	1	1	1	54	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	1	1	1	21	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	7	11	3	11	7	147	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	Acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	substâncias aparentadas	Pureza Orgânicas	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	Cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	1	1	1	35	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável	
Cloranfenicol micronizado	doseamento	Composição	Quantitativo	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável	
Moxifloxacina	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	5	1	3	105	Aceitável	
Moxifloxacina	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	7	11	5	1	3	105	Aceitável	
Moxifloxacina	Identificação A: Espectrofotometria de absorção de infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável	
Moxifloxacina	Identificação C: reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável	
Moxifloxacina	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	7	7	11	5	1	3	147	Aceitável	
Moxifloxacina	pH	Pureza geral	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável	
Moxifloxacina	Substâncias aparentadas	Pureza Orgânicas	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável	
Moxifloxacina	água	Pureza geral	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável	
Moxifloxacina	cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável	
Moxifloxacina	doseamento	Composição	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável	

Tabela C.2 - Tabela Mitigação de risco para Conservante (Parte 1/3)

			Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
			clasificações							
testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
					Periodicidade de da Análise inicial	Mitigação da periodicidade de análise	Detetabilidade de Durante o Fabrico			
Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	7	11	5	1	3	84	Aceitável
Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	7	11	5	1	3	84	Aceitável
Identificação A: ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
Identificação B: TLC	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Identificação C	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Identificação D: reação (a)de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	5	1	3	126	Aceitável
acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
doseamento	Composição	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	5	11	5	1	3	60	Aceitável
Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	5	11	5	1	3	60	Aceitável
pH	Pureza geral	Quantitativo	8	5	11	1	1	1	40	Aceitável
Ponto de Fusão	Pureza geral	Quantitativo	8	5	11	1	1	1	40	Aceitável
Cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	8	5	11	1	1	1	40	Aceitável
Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	7	11	5	1	3	84	Aceitável
Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	7	11	5	1	3	84	Aceitável
Identificação A: ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	5	1	3	126	Aceitável
Acidez	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	5	1	3	126	Aceitável
Substâncias Aparentadas	pureza orgânicos	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
doseamento	Composição	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	3	6	11	1	1	1	18	Aceitável
Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	3	6	11	11	1	6	108	Aceitável
Identificação A: espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável

Tabela C.2 - Tabela Mitigação de risco para Conservante (Parte 2/3)

			Análise de Risco						Avaliaçã o do Risco	Controlo do Risco
			clasificações							
testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valo r	(S) - Valo r	(D)			(D) - Valo r	Nível de Risco	Consideraçõ es
					Periodicida de da Análise inicial	Mitigaçã o da periodicia de análise	Detetabilida de Durante o Fabrico			
Identificação D: Reação (a)de sódio	Identificaçã o	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
aspecto da solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	6	11	5	1	3	90	Aceitável
pH	Pureza geral	Quantitativo	5	6	11	5	1	3	90	Aceitável
Sunstâncias Relacionadas	pureza orgânicos	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
água	Pureza geral	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	Aceitável
doseamento	Composiçã o	Quantitativo	4	6	11	1	1	1	24	Aceitável
Aspecto	Característi ca	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	7	11	5	1	3	105	Aceitável
Solubilidade	Característi ca	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	7	11	5	1	3	105	Aceitável
Identificação A: ponto de fusão	Identificaçã o	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificaçã o	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	5	1	3	147	Aceitável
acidez	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	5	1	3	147	Aceitável
Substâncias Aparentadas	pureza orgânicos	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
cinzas sulfuricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
doseamento	Composiçã o	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto	Característi ca	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	7	11	5	1	3	105	Aceitável
Solubilidade	Característi ca	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	5	7	11	5	1	3	105	Aceitável
Identificação B: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificaçã o	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Identificação D: Reação (a)de sódio	Identificaçã o	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto da solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	5	1	3	147	Aceitável
pH	Pureza geral	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
Substâncias Aparentadas	pureza orgânicos	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
água	Pureza geral	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
doseamento	Composiçã o	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto	Característi ca	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	7	11	5	1	3	84	Aceitável
Solubilidade	Característi ca	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	7	11	5	1	3	84	Aceitável

Tabela C.2 - Tabela Mitigação de risco para Conservante (Parte 3/3)

			Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
			clasificações							
testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
					Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade de análise	Detetabilidade Durante o Fabrico			
Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Identificação E: Reação (a) de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto da solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	1	1	1	42	Aceitável
acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	7	11	5	1	3	126	Aceitável
massa molecular relativa	Composição	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
impurezas A,B e C	pureza orgânicos	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
cinzas Sulfúricas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	8	7	11	1	1	1	56	Aceitável
doseamento	Composição	Quantitativo	7	7	11	1	1	1	49	Aceitável
Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	5	11	9	1	5	100	Aceitável
Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	5	11	9	1	5	100	Aceitável
Identificação A: Espectrofotometria de absorção por infravermelhos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	5	11	1	5	3	90	Aceitável
Identificação B: TLC	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	6	5	11	1	5	3	90	Aceitável
Densidade relativa	Pureza geral	Quantitativo	7	5	11	1	1	1	35	Aceitável
pH	Pureza geral	Quantitativo	7	5	11	5	1	3	105	Aceitável
Substâncias Aparentadas	pureza orgânicos	Quantitativo	7	5	11	1	1	1	35	Aceitável
doseamento	Composição	Quantitativo	7	5	11	1	1	1	35	Aceitável
Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	4	11	1	1	1	16	Aceitável
Odor	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaios limite	4	4	11	7	11	9	144	Aceitável
Densidade	Pureza geral	Quantitativo	7	4	11	1	1	1	28	Aceitável
doseamento: Octane-1,2-diol	Composição	Quantitativo	6	4	11	5	5	5	120	Aceitável

Tabela C.3 - Tabela Mitigação de risco para Excipiente (Parte 1/4)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações							
Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
						Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico			
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	aspecto da solução	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	3	11	1	1	1	12	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	3	11	11	1	6	72	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Identificação A: reacção de acetatos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Identificação B: reacção de sódio	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	aspecto da solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	11	1	6	108	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	pH	Pureza geral	Quantitativo	7	3	11	11	1	6	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	substâncias redutoras	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	cloretos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	cálcio e magnésio	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	ferro	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	Perda por secagem	Pureza geral	Quantitativo	7	3	11	3	11	7	147	aceitável
ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	doseamento	Composição	Quantitativo	6	3	11	3	11	7	126	aceitável
Ácido Bórico	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	2	5	11	1	1	1	10	aceitável
Ácido Bórico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	2	5	11	11	1	6	60	aceitável
Ácido Bórico	Identificação A	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Ácido Bórico	Identificação B	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Ácido Bórico	Aspecto de solução S	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	5	11	9	1	5	100	aceitável
Ácido Bórico	Solubilidade em etanol 96%	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	5	11	1	1	1	20	aceitável
Ácido Bórico	pH	Pureza geral	Quantitativo	5	5	11	9	1	5	125	aceitável
Ácido Bórico	Matéria Organica	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	5	11	1	1	1	20	aceitável
Ácido Bórico	Sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	4	5	11	1	1	1	20	aceitável
Ácido Bórico	doseamento	Composição	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Ácido Clorídrico	Aspecto	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	6	11	1	1	1	18	aceitável
Ácido Clorídrico	Solubilidade	Característica	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	3	6	11	11	1	6	108	aceitável
Ácido Clorídrico	Densidade relativa	Pureza geral	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	aceitável
Ácido Clorídrico	Identificação A:	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	aceitável
Ácido Clorídrico	Identificação B: reacção de cloretos	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	aceitável
Ácido Clorídrico	Identificação C:	Identificação	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	aceitável
Ácido Clorídrico	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo ou Semiquantitativos/Ensaio limite	5	6	11	1	1	1	30	aceitável

Tabela C.3 - Tabela Mitigação de risco para Excipiente (Parte 2/4)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações							
Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
						Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico			
Ácido Clorídrico	livre de cloro	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	6	11	1	1	1	30	aceitável
Ácido Clorídrico	sulfatos	Pureza inorgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	6	11	1	1	1	30	aceitável
Ácido Clorídrico	resíduos por evaporação	Pureza geral	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	aceitável
Ácido Clorídrico	doseamento	Composição	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	aceitável
Álcool Etilico 96%	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	5	11	1	1	1	15	aceitável
Álcool Etilico 96%	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	5	11	11	1	6	90	aceitável
Álcool Etilico 96%	Identificação densidade relativa A:	Identificação	Quantitativo	7	5	11	1	1	1	35	aceitável
Álcool Etilico 96%	Identificação infravermelhos B:	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	6	5	11	1	1	1	30	aceitável
Álcool Etilico 96%	Aspecto de solução	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	5	11	9	1	5	125	aceitável
Álcool Etilico 96%	acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	5	11	9	1	5	125	aceitável
Álcool Etilico 96%	Absorvancia	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Álcool Etilico 96%	resíduos por evaporação	Pureza geral	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	aceitável
Cetiol V	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	1	5	11	1	1	1	5	aceitável
Cetiol V	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	1	5	11	11	1	6	30	aceitável
Cetiol V	Identificação densidade relativa A:	Identificação	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Cetiol V	Identificação B: Valor de Saponificação	Identificação	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Cetiol V	índice de acidez	Pureza geral	Quantitativo	4	5	11	9	1	5	100	aceitável
Cetiol V	índice de peróxido	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Cetiol V	índice de iodo	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Cetiol V	água	Pureza geral	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Cetiol V	cinzas totais	Pureza inorgânicos	Quantitativo	4	5	11	1	1	1	20	aceitável
Álcool Isopropílico	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	2	6	11	1	1	1	12	aceitável
Álcool Isopropílico	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	2	6	11	11	1	6	72	aceitável
Álcool Isopropílico	Identificação Densidade Relativa A:	Identificação	Quantitativo	6	6	11	1	1	1	36	aceitável
Álcool Isopropílico	Identificação D	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	6	11	1	1	1	30	aceitável
Álcool Isopropílico	Aspecto de 5% da solução	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	6	11	9	1	5	150	aceitável
Álcool Isopropílico	Acidez ou Alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	6	11	9	1	5	150	aceitável
Álcool Isopropílico	Peróxidos	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	4	6	11	1	1	1	24	aceitável
Álcool Isopropílico	Absorvância	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	4	6	11	1	1	1	24	aceitável
Álcool Isopropílico	Substâncias Não Voláteis	Pureza inorgânicos	Quantitativo	4	6	11	1	1	1	24	aceitável
Álcool Isopropílico	água	Pureza geral	Quantitativo	5	6	11	1	1	1	30	aceitável

Tabela C.3 - Tabela Mitigação de risco para Excipiente (Parte 3/4)

				Análise de Risco						Avaliação do Risco	Controlo do Risco
				clasificações							
Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			(D) Valor	Nível de Risco	Considerações
						Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico			
Vaselina Branca	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	1	6	11	1	1	1	6	aceitável
Vaselina Branca	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	1	6	11	11	1	6	36	aceitável
Vaselina Branca	Identificação Espectrofotometria absorção infravermelhos B: de por	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	4	6	11	1	1	1	24	aceitável
Vaselina Branca	identificação D: Aspecto	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	4	6	11	1	1	1	24	aceitável
Vaselina Branca	acidez ou alcalinidade	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	6	11	11	1	6	108	aceitável
Vaselina Branca	cinzas Sulfúticas	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	6	11	1	11	6	180	aceitável
Vaselina Branca	Hidrocarbonetos policíclicos aromaticos	Pureza orgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	6	11	3	11	7	126	aceitável
Tego Care 450	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	4	11	1	1	1	12	aceitável
Tego Care 450	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	4	11	11	1	6	72	aceitável
Tego Care 450	Ponto de fusão	Pureza geral	Quantitativo	6	4	11	3	11	7	168	aceitável
Tego Care 450	índice de saponificação	Pureza geral	Quantitativo	6	4	11	3	11	7	168	aceitável
Tego Care 450	água	Pureza geral	Quantitativo	6	4	11	3	11	7	168	aceitável
Cutina GMS	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	5	11	1	1	1	15	aceitável
Cutina GMS	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	5	11	11	1	6	90	aceitável
Cutina GMS	Identificação A: ponto de fusão	Identificação	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	aceitável
Cutina GMS	Identificação B: TLC	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Cutina GMS	índice de acidez	Pureza geral	Quantitativo	5	5	11	9	1	5	125	aceitável
Cutina GMS	índice de iodo	Pureza inorgânicos	Quantitativo	5	5	11	1	1	1	25	aceitável
Cutina GMS	índice de saponificação	Pureza geral	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	aceitável
Cutina GMS	cinzas totais	Pureza inorgânicos	Quantitativo	6	5	11	1	1	1	30	aceitável
ABIL 350	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	2	4	11	1	1	1	8	aceitável
ABIL 350	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	2	4	11	11	1	6	48	aceitável
ABIL 350	Identificação Viscosidade a 25°C A:	Identificação	Quantitativo	6	4	11	3	11	7	168	aceitável
ABIL 350	Identificação Espectrofotometria absorção infravermelhos B: de por	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	4	11	3	11	7	140	aceitável
ABIL 350	Identificação C:	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	4	11	3	11	7	140	aceitável
ABIL 350	Identificação D	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	4	11	3	11	7	140	aceitável
ABIL 350	Acidez	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	4	4	11	11	1	6	96	aceitável
ABIL 350	Compostos Fenilados	Pureza orgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	4	4	11	7	11	9	144	aceitável
ABIL 350	Oleos Minerais	Pureza orgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	4	4	11	7	11	9	144	aceitável
ABIL 350	Matéria Volátil	Pureza geral	Quantitativo	4	4	11	7	11	9	144	aceitável

Tabela C.3 - Tabela Mitigação de risco para Excipiente (Parte 4/4)

				Análise de Risco					Avaliação do Risco	Controlo do Risco	
				clasificações							
Descrição	testes	Tipo de teste	Tipo de dados	(O) - Valor	(S) - Valor	(D)			(D) - Valor	Nível de Risco	Considerações
						Periodicidade da Análise inicial	Mitigação da periodicidade análise	Detetabilidade Durante o Fabrico			
ABIL 350	Aspecto	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	4	11	1	1	1	12	aceitável
ABIL 350	Solubilidade	Característica	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	3	4	11	11	1	6	72	aceitável
ABIL 350	Identificação A: Viscosidade a 25°C	Identificação	Quantitativo	7	4	11	1	1	1	28	aceitável
ABIL 350	Identificação B: Espectrofotometria absorção infravermelhos	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	6	4	11	3	11	7	168	aceitável
ABIL 350	Identificação C:	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	6	4	11	3	11	7	168	aceitável
ABIL 350	Identificação D	Identificação	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	6	4	11	3	11	7	168	aceitável
ABIL 350	Acidez	Pureza geral	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	4	11	11	1	6	120	aceitável
ABIL 350	Compostos Fenilados	Pureza orgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	4	11	3	11	7	140	aceitável
ABIL 350	Oleos Minerais	Pureza orgânicos	Qualitativo Semiquantitativos/Ensaio limite ou	5	4	11	3	11	7	140	aceitável
ABIL 350	Matéria Volátil	Pureza geral	Quantitativo	7	4	11	3	11	7	196	aceitável

ANEXO D - ENSAIOS REDUZIDOS

Os seguintes anexos contêm a tabela D.1 que foi crucial para a elaboração deste trabalho. As tabelas apresentam resultados detalhados, permitindo uma análise minuciosa, sobre as percentagens de ensaios que o laboratório pode vir a reduzir com este estudo. Este anexo fornece um suporte adicional e necessário para compreender as conclusões alcançadas.

Tabela D.1 - Tabela percentagem de ensaios reduzidos para todas as MP (Parte 1/2)

	Matéria Prima	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
API	Acetado Prednisolona	80,95	19,05
	ACETAZOLAMIDA PO	93,33	6,67
	ÁCIDO SALICÍLICO	92,12	7,88
	CLORIDRATO DE OXIBUPROCAINA	91,11	8,89
	Cloridrato ciclopentolato	90	10
	Cloridrato ciclopentolato	90	10
	Cloridrato de clonidina	83	17
	Cloranfenicol	80	20
	Clotrimazol	85,59	14,41
	Sulfato de Gentamicina	90,48	9,52
	Hidrocortisona	53,4	46,6
	Hidrocortisona	100	0
	Maleato de Timolol	75,13	24,87
	Metronidazol	78,75	21,25
	Metronidazol	78,75	21,25
	Óxido de zinco	89,29	10,71
	Piritiona Zinco	100	0
	Sulfacetamida sódica	100	0
	Sulfato de Atropina	88,75	11,25
	Sulfato de Atropina	90	10
	Sulfato de Neomicina	100	0
	Cloridrato de oxitetraciclina micronizado	100	0
	Tropicamida	78,45	21,55
	Tropicamida	78,27	21,73
	Clioquinol	90	10
	Cetoconazol	88,25	11,75
	Cetoconazol	75,57	24,43

Tabela D.1 - Tabela percentagem de ensaios reduzidos para todas as MP (Parte 2/2)

	Matéria Prima	% ensaios efetivos total	% ensaios reduzidos total
	Cloridrato de oximetazolina	68,75	31,25
	Flurbiprofeno sódico	100	0
	Flurbiprofeno sódico	100	0
	Minoxidil	87,78	12,22
	Eritromicina	87,89	12,11
	Cloridrato de Betaxolol	68,75	31,25
	Cloridrato de Betaxolol	68,75	31,25
	Dipropionato de Betametasona	78,69	21,31
	Dexametasona sódio fosfato	68,87	31,13
	Ofloxacina	87,5	12,5
	Ofloxacina	87,5	12,5
	Cetorolac trometamol	67,5	32,5
	Cloridrato de dorzolamida	68,75	31,25
	Cloridrato de dorzolamida	67,5	32,5
	Tartarato de Brimonidina	69,66	30,34
	Tartarato de Brimonidina	79,62	20,38
	Cloranfenicol micronizado	91,76	8,24
	Moxifloxacina	70	30
Conservantes	Cloreto Benzetônio	78,18	21,82
	Piroctone Olamine	68	32
	Nipagin	64,44	35,56
	Nipagin Sódico	76,36	23,64
	Nipazol não Sódico	62,22	37,78
	Nipazol Sódico	78,18	21,82
	Cloreto Benzalcônico 50%	76	24
	Digluconato de Clorohexidina 20%	67,5	32,5
	Versatil PC	58,57	41,43
Excipientes	ACETATO DE SÓDIO ANIDRO	30,77	69,23
	Ácido Bórico	72	28
	Ácido Clorídrico	90,91	9,09
	Álcool Etilico 96%	65	35
	Cetiol V	78,89	21,11
	Álcool Isopropílico	72	28
	Vaselina Branca	61,9	38,1
	Tego Care 450	40	60
	Cutina GMS	76,25	23,75
	ABIL 350	27,62	72,38
	ABIL 350	40	60



2023

João Formigo

Análise de Risco Associado à Redução de Testes Analíticos em Matérias-Primas