

FIOCRUZ

Concurso Público Fiocruz 2023

Tecnologista em Saúde Pública

Prova Objetiva e Discursiva

**TE36 - Tecnologista em desenvolvimento de
medicamentos**



Prova Objetiva

01. Avalie os resultados abaixo, conforme o preconizado pela RDC 318 de 6 de novembro de 2019, que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

Resultados de estudo de estabilidade acelerada (40°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR) do medicamento X 150 mg/comprimidos

Atributo de Qualidade	Especificação	Resultados		
		Inicial	3 meses	6 meses
Teor (%)	95,00 – 105,00	100,52	99,97	97,21
Substância relacionada (SR) 01 (%)	Máximo 2,50	1,80	1,82	1,84
Substância relacionada (SR) 02 (%)	Máximo 0,50	0,30	0,30	0,30
Substância relacionada (SR) desconhecida (%)	Máximo 0,20	0,13	0,13	0,15
Dissolução (%)	Q = 75% em 30 minutos	82,17 84,32 81,98 83,46 80,75 85,12 Média = 82,97 DPR = 1,74%	E1 = 79,25 / 86,47 / 80,63 / 85,88 / 81,93 / 82,21 Média E1 = 82,73 DPR E1 = 3,46	E1 = 78,54 / 82,51 / 80,63 / 81,88 / 80,93 / 82,64 Média E1 = 81,19 DPR E1 = 1,89%
			E2 = 82,42 / 84,15 / 82,73 / 80,89 / 81,27 / 83,00 Média E2 = 82,41 DPR E2 = 1,44%	E2 = 80,42 / 81,15 / 80,73 / 83,81 / 82,73 / 83,00 Média E2 = 81,97 DPR E2 = 1,69%
			Média geral = 82,57 DPR geral = 2,55%	Média geral = 81,58 DPR geral = 1,78%

Sobre o estudo de estabilidade acima, avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmações a seguir:

- I – O medicamento X apresenta queda de teor no estudo de estabilidade acelerada. Por este motivo o estudo de estabilidade está reprovado.
- II – É uma hipótese plausível que a SR 02 seja oriunda unicamente da síntese do IFA do medicamento.
- III – É uma hipótese plausível que a SR 01 seja oriunda da degradação do fotolítica do IFA.
- IV – Pelo conjunto dos resultados, pode-se concluir que o estudo de estabilidade acelerada atende aos requisitos para sua aprovação em conformidade com a zona climática II.
- V – O estudo está aprovado frente aos requisitos da RDC 318/2019.
- VI – Os resultados do ensaio de dissolução nas frequências de 3 e 6 meses estão reprovados em primeiro estágio.

De cima para baixo a ordem correta é:

- (A) V, V, V, F, V, F.
- (B) V, V, F, F, V, V.
- (C) F, V, F, F, V, V.
- (D) F, V, V, V, V, F.
- (E) V, F, V, F, F, V.

02. De acordo com a RDC 658 de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos, em relação à integração do Sistema da Qualidade Farmacêutica ao desenvolvimento tecnológico de medicamentos, o Sistema de Qualidade Farmacêutica:

- I) visa a inovação, a melhoria contínua e o fortalecimento do vínculo entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades produtivas industriais.
- II) não integra os requisitos necessários para o planejamento e para a execução de um projeto de desenvolvimento farmacêutico.
- III) rege somente os projetos que gerem medicamentos experimentais.
- IV) deve gerenciar todas as informações que influenciem na qualidade, eficácia e segurança do medicamento em desenvolvimento.
- V) garante que o conhecimento de produtos e processos seja gerenciado em todas as etapas do ciclo de vida do medicamento.

Sobre as afirmativas acima, é correto afirmar que apenas:

- (A) I, IV e V estão corretas.
- (B) II, III e IV estão corretas.
- (C) I e IV estão corretas.
- (D) III, IV e V estão corretas.
- (E) II, IV e V estão corretas.

03. Considerando o preconizado pela IN 45 de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos experimentais, é correto afirmar que:

- (A) os processos de fabricação de medicamentos experimentais não precisam ser validados na extensão requerida para os demais medicamentos, entretanto, instalações e equipamentos utilizados devem estar qualificados.
- (B) o cegamento das amostras de medicamentos experimentais deve seguir procedimentos definidos pelo responsável técnico da indústria fabricante destes medicamentos.
- (C) o arquivo de especificação do produto não deve contemplar os códigos de randomização das amostras cegadas para os ensaios clínicos que serão conduzidos, visando assegurar a confidencialidade do procedimento de aleatorização.
- (D) a estratégia de controle empregada para a fabricação de lotes de medicamentos experimentais e os parâmetros provisórios de processo devem ser planejados a partir dos dados históricos das etapas iniciais do projeto de desenvolvimento. A partir da aprovação destes lotes, a parametrização do processo se torna inflexível para as etapas subsequentes e de maior maturidade do desenvolvimento tecnológico, como por exemplo os lotes de validação de processo produtivo.

(E) por se tratar de medicamentos destinados a estudos clínicos, não há necessidade de estratégias de controle de violação dos materiais de embalagem, pois as unidades distribuídas farão parte de uma cadeia de custódia capaz de assegurar a sua integridade.

04. De acordo com o guia ICH Q9(R1) - QUALITY RISK MANAGEMENT (Gerenciamento de Riscos da Qualidade) é correto afirmar que:

- (A) o guia ICH Q9(R1) prevê que todo e qualquer risco deve seguir rigorosamente a formalidade e o mesmo nível de exigência para todos os perigos mapeados em um projeto de desenvolvimento tecnológico de medicamentos.
- (B) em um processo típico de gerenciamento de riscos à qualidade em um projeto de desenvolvimento farmacêutico, a avaliação dos riscos consiste na identificação dos perigos, análise e avaliação dos riscos. Estas ações devem necessariamente ser guiadas por um farmacêutico especializado em desenvolvimento tecnológico para que os detalhes técnicos sejam abordados adequadamente e de maneira minuciosa.
- (C) uma avaliação de riscos pormenorizada e que esteja à disposição dos órgãos reguladores pode subsidiar a tomada de decisões para a execução de ações que não cumpram integralmente aos requisitos da RDC 658 de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos. Isso é possível desde que se documente que a segurança e eficácia do medicamento serão mantidas em conformidade.
- (D) a aplicação dos conceitos de desenvolvimento farmacêutico baseado na qualidade por concepção do medicamento se ampara em ferramentas e orientações para o gerenciamento de riscos que o guia ICH Q9(R1) fornece.
- (E) o principal ganho da aplicação dos conceitos do guia ICH Q9(R1) é o ganho em excelência operacional, assegurando a maior efetividade global dos equipamentos envolvidos em um dado processo produtivo de um medicamento.

05. Segundo preconizado pelo guia ICH Q12 - TECHNICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS FOR PHARMACEUTICAL PRODUCT LIFECYCLE MANAGEMENT (Considerações Técnicas e Regulatórias para Gestão do Ciclo de Vida de Produtos Farmacêuticos), uma abordagem harmonizada relativa a considerações técnicas e regulatórias para a gestão do ciclo de vida de medicamentos beneficiarão pacientes, indústria e autoridades reguladoras, promovendo a inovação e a melhoria contínua no setor farmacêutico. Diante deste conceito, é correto afirmar que:

- (A) em projetos conduzidos em conformidade com os guias ICH Q8 e ICH Q9, obtém-se ao final do desenvolvimento um produto farmacêutico gerado sob uma base de conhecimento científica e de gerenciamento de riscos. Isso permite que oportunidades de melhorias decorrentes do amadurecimento do produto em linha produtiva sejam regulamentadas e implementadas com maior flexibilidade.
- (B) quando a qualidade de um produto farmacêutico é concebida adequadamente durante as fases iniciais de seu projeto de desenvolvimento, é possível afirmar que todos os atributos críticos de qualidade do medicamento foram minuciosamente estudados e que o processo desenvolvido deve ser suficientemente capaz para reproduzi-los com estabilidade e sem a necessidade de melhorias em estágios de maior maturidade do ciclo de vida.
- (C) o guia ICH Q12 inibe a melhoria contínua proveniente do ganho de conhecimento no ciclo de vida de um medicamento. Isso ocorre, pois, ao revisar o conhecimento prévio do projeto, conclui-se que as ações necessárias para alcançar o perfil alvo de qualidade do medicamento devem ter sido esgotadas.
- (D) ao realizar análises de riscos consistentes ao longo do projeto de desenvolvimento de um medicamento, a justificativa robusta das especificações dos atributos de qualidade permite tratamento de exceção ao atendimento a requisitos regulatórios, desde que demonstrado que a eficácia, segurança e qualidade se mantêm.
- (E) o guia ICH Q12 concentra-se principalmente em oportunidades de mudanças tecnológicas, sem demandar a interligação entre considerações técnicas e regulatórias no ciclo de vida do produto.

06. De acordo com o Guia número 28 de 11 de novembro de 2019, o estudo de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e de medicamentos tem o objetivo de fornecer evidências sobre como a qualidade dos produtos varia ao longo do tempo, quando sob influência de diversos fatores ambientais. Sobre os estudos de estabilidade de medicamentos, de acordo com a RDC 318 de 06 de novembro de 2019, é correto afirmar que:

- (A) segundo exposto no Guia 28 de 11/11/2019, os frascos de vidro são considerados embalagens impermeáveis, mesmo que não sejam apresentados dados experimentais que comprovem a impermeabilidade de seu sistema de fechamento.

- (B) o Brasil, segundo classificação internacional, está classificado na zona climática IVb. Por este motivo, os medicamentos comercializados no Brasil, nos casos em que for recomendado armazenamento em temperatura ambiente, devem comprovar sua estabilidade em temperatura média de 30°C e umidade relativa média de 75%.
- (C) as especificações de qualidade do medicamento em sua monografia de liberação devem ser integralmente atingidas pelo medicamento durante os estudos de estabilidade. Isto ocorre pois não podem ser aceitas especificações distintas para a liberação de um medicamento e para seu estudo de estabilidade.
- (D) os métodos analíticos de quantificação de substâncias relacionadas provenientes de degradação do IFA não precisam necessariamente apresentar seletividade para a quantificação de cada composto individualmente.
- (E) os estudos de estabilidade de medicamentos devem ser conduzidos nas embalagens secundárias dos produtos.

07. Avalie se as afirmações abaixo são verdadeiras(V) ou falsas(F) quanto aos estudos de fotoestabilidade:

- I- A fotodegradação pode ocorrer por diversos mecanismos, alguns dos quais não são dependentes da quantidade de luz que o sistema é exposto. Assim, pode-se inferir que algumas reações de fotodegradação ocorrem mesmo se a exposição for a pequena quantidade de luz.
- II- A luz pode atuar apenas como promotor de uma reação de degradação do ativo em um medicamento, que continua a ocorrer mesmo depois de cessada a exposição.
- III- O estudo de fotoestabilidade, de acordo com o preconizado pela RDC 318 de 06 de novembro de 2019, baseia-se na exposição do produto a uma grande quantidade de luz em um curto período de tempo ao passo que na vida real do medicamento a exposição se dá a uma pequena quantidade de luz por um longo período de tempo.
- IV- Em um estudo de fotoestabilidade o medicamento em desenvolvimento deve ser exposto tanto à incidência de luz visível (cuja unidade de luminosidade é o lux) quanto para a luz ultravioleta (cuja unidade de radiação é watt.horas/m²).

A ordem correta, de cima para baixo, é:

- (A) V, V, F, V
- (B) F, V, V, V
- (C) F, V, V, F
- (D) V, V, V, V
- (E) F, F, F, F

08. Ao apresentar um estudo de estabilidade no petição de um pedido de registro ou pós-registro de um medicamento, a empresa solicitante deve apresentar os itens abaixo, EXCETO:

- (A) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração.
- (B) resultados de fotoestabilidade ou justificativa para a isenção deste estudo.
- (C) estudos de estabilidade dos medicamentos a granel para produtos fabricados e embalados no Brasil.
- (D) resultados de estabilidade de uso de medicamentos que após abertos ou preparados sofrem alteração em seu prazo de validade original ou cuidado de conservação inicial.
- (E) métodos analíticos de teor com seletividade adequada para diferenciar o ativo de seus produtos de degradação e os produtos de degradação entre si, além de ter sensibilidade suficiente para detectar as impurezas no nível do limite de especificação.

09. Segundo as Boas Práticas de Fabricação (RDC 658/22), o estado de controle deve ser estabelecido e mantido por meio do desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto. O objetivo do desenvolvimento tecnológico de novo medicamento é que o estado de controle de sua manufatura seja alcançado. São estratégias para o desenvolvimento de um medicamento com manufatura robusta e sob controle as abaixo relacionadas, EXCETO:

- (A) definição de especificações criteriosas para os atributos críticos de qualidade dos materiais utilizados, sejam eles excipientes, ativos ou materiais de embalagem.
- (B) desenvolvimento de métodos de dissolução biopreditivos.
- (C) definições de parâmetros críticos de processo.
- (D) definição do perfil alvo de qualidade do medicamento.
- (E) definição da estratégia de controle.

10. Segundo a RDC 658/2022 o gerenciamento de riscos da qualidade é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade do medicamento. Considerando que as boas práticas de fabricação se aplicam a todo o ciclo de vida de um medicamento, incluindo seu desenvolvimento, observe as alternativas abaixo e avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F):

I- A avaliação de riscos na etapa de desenvolvimento tecnológico pode auxiliar na avaliação dos atributos dos materiais e dos parâmetros de processo e a forma como estes fatores impactam na qualidade, segurança e eficácia do medicamento em desenvolvimento.

II- A definição de um design space por meio de análise de riscos se tornou mandatória após a implementação da RDC 658/2022. A partir da vigência desta resolução, devem ser apresentadas análises multivariadas que

assegurem que as faixas de trabalho são adequadas para atingir a especificação do medicamento.

III- As saídas e resultados do gerenciamento de riscos devem ser revisadas para considerar o conhecimento adquirido no ciclo de vida do medicamento e a experiência em seu processo produtivo. Em um processo de maior maturidade a reconsideração de riscos pode ocorrer para suportar a tomada de decisões.

A ordem correta, de cima para baixo, é:

- (A) V, V, V.
- (B) F, F, V.
- (C) V, V, F.
- (D) V, F, V.
- (E) F, F, F.

11. O desenvolvimento e a validação de métodos analíticos físicos e físico-químicos é parte fundamental de uma estratégia de controle projetada para garantir que um medicamento de qualidade seja produzido consistentemente. Uma vez que a RDC N° 658 de 2022 considera que a validação de métodos analíticos é um requerimento básico do controle de qualidade de um medicamento, é INCORRETO afirmar que:

- (A) são parâmetros da validação analítica: seletividade, linearidade, faixa de trabalho, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez.
- (B) a seletividade de um método analítico deve ser demonstrada por meio de sua capacidade; e de identificar ou quantificar o analito de interesse, inequivocadamente, na presença dos componentes que podem estar presentes nas amostras.
- (C) a precisão deve avaliar a proximidade entre os resultados obtidos por meio de ensaios com amostras preparadas conforme descrito no método analítico a ser validado, e a exatidão de um método analítico deve ser obtida por meio do grau de concordância entre os resultados individuais do método em estudo em relação a um valor aceito como verdadeiro.
- (D) o efeito matriz deve ser determinado por meio da comparação entre os coeficientes angulares das curvas de calibração construídas com a substâncias química de referência (SQR) do analito em solvente e com a amostra fortificada com a SQR do analito.
- (E) a faixa de trabalho de uma validação analítica deve ser considerada entre 80% a 120%, independente da aplicação pretendida para o método.

12. A RDC Nº 658 de 2022 considera que o Sistema de Qualidade Farmacêutico pode se estender ao estágio do desenvolvimento tecnológico de forma a fortalecer o vínculo entre estas partes. Sobre a documentação técnica da qualidade para fins de registro de medicamentos, é INCORRETO afirmar que:

- (A) no ato do protocolo do pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo o resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e a utilização, assim como o sistema de embalagem.
- (B) deve ser apresentada a lista de equipamentos envolvidos na produção do medicamento fruto do desenvolvimento, identificados por classe e subclasse, com suas respectivas capacidades.
- (C) deve ser enviado o relatório sumário de validação de processo, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação devidamente justificadas, os parâmetros avaliados, os resultados obtidos e as devidas conclusões.
- (D) os dados brutos de análise de controle de qualidade são parte da documentação mínima de peticionamento de um registro de medicamentos.
- (E) deve ser apresentado à agência reguladora o fluxograma da com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e o controle do produto final.

13. Considerando que os medicamentos possuem seus prazos de validade definidos por meio de estudos de estabilidade e que embalagens multidoses podem apresentar requisitos especiais de conservação após a sua abertura, é INCORRETO afirmar que:

- (A) no caso de um medicamento que possui posologia de tomada a cada 12 horas por 10 dias em uma apresentação de frasco com 20 comprimidos, o estudo deve ser desenhado abrindo o frasco no primeiro dia de estudo e no vigésimo dia de estudo, submetendo os comprimidos coletados neste último ponto à análise conforme metodologia analítica.
- (B) a embalagem multidose corresponde a qualquer embalagem da qual não é possível retirar uma unidade posológica sem expor as demais, sendo consideradas embalagens multidose frascos e bisnagas.
- (C) quando o medicamento requerer condição especial de armazenamento após abertura, como por exemplo geladeira, os frascos deverão ser acondicionados na mesma condição na qual o uso é preconizado.
- (D) no caso de embalagens multidose de uso esporádico deve ser demonstrado que o prazo de validade após aberto e com qualquer quantidade de unidades posológicas pode ter o mesmo prazo de validade que o produto fechado.
- (E) no caso de um medicamento que possui posologia de tomada a cada 12 horas por 10 dias e uma apresentação de frasco com 20 comprimidos, o desenho

do estudo deve considerar que os frascos devem ser abertos a cada 12 horas, e a análise final deve ser feita no comprimido que restar.

14. A fabricação e o uso de um medicamento implicam necessariamente em algum grau de risco. Com isso, diferentes ferramentas para análise de risco à qualidade podem ser aplicadas a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica, visando garantir a qualidade do medicamento ao paciente. Sobre as ferramentas para a análise de risco aplicadas ao desenvolvimento farmacêutico, é possível afirmar que:

- (A) a Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA) consiste em sete etapas, sendo a primeira a realização de uma análise dos perigos e a segunda, a identificação de pontos críticos de controle.
- (B) a Análise Preliminar de Perigos (PHA) parte de um evento topo, escolhido após a identificação do perigo, e estabelece combinações de falhas e condições, em forma de diagrama, adicionando ramificações e sub-ramificações até alcançar a causa raiz.
- (C) o diagrama de causa e efeito é uma ferramenta que representa as relações existentes entre um problema ou situação indesejada e todas as possíveis causas, também sendo chamado de diagrama de Ishikawa ou de espinha de peixe, por conta do seu aspecto visual.
- (D) a Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP) fornece uma avaliação dos possíveis modos de falha de processos e seus prováveis efeitos nos resultados e/ou desempenho do produto e depende do entendimento de produtos e processos.
- (E) a Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP) baseia-se em uma teoria que pressupõe que os eventos de risco são causados por desvios do projeto ou das intenções operacionais, sendo a identificação de tais desvios facilitada pelo uso de palavras-guia.

15. A RDC Nº 658 de 2022 dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos e apresenta um capítulo específico para o controle de qualidade. Sobre as análises realizadas em controle de qualidade, pode-se afirmar que:

- (A) o laboratório pode usar um método analítico no qual não realizou a validação original desde que sejam demonstrados os testes de adequação do sistema.
- (B) os resultados dos parâmetros identificados como atributos críticos de qualidade não necessitam ser analisados quanto a tendências, uma vez que fazem parte da estratégia de controle e gerenciamento de risco à qualidade.
- (C) o uso de substâncias químicas de trabalho não é permitido.
- (D) os reagentes de laboratório, as soluções e as substâncias químicas de referência não precisam ser identificadas com a data de preparação e abertura desde que sejam utilizadas no prazo de uma semana.
- (E) os controles em processo feitos na área de produção devem ser executados de acordo com os métodos aprovados pelo controle de qualidade e os resultados registrados.

16. O programa de estabilidade de acompanhamento faz parte das boas práticas de fabricação. Sobre o programa de estabilidade, pode-se afirmar que:

- (A) o impacto sobre a estabilidade do produto embalado deve ser avaliado em condições de estabilidade acelerada quando o produto a granel é armazenado por um longo período antes de ser embalado.
- (B) deve-se avaliar a estabilidade dos intermediários de processo que serão imediatamente usados.
- (C) o objetivo do programa é acompanhar o estudo de estabilidade realizado em um local diferente do local de fabricação do produto acabado.
- (D) o conjunto de parâmetros avaliados no protocolo para o programa de estabilidade de acompanhamento é obrigatoriamente o mesmo do estudo inicial de estabilidade de longa duração, conforme apresentado no dossiê de registro.
- (E) aplica-se, principalmente, ao medicamento na embalagem em que é vendido, mas também deve ser considerada a inclusão de produtos a granel no programa.

17. Um produto farmacêutico foi desenvolvido pela abordagem de Quality by Design (QbD) contendo um insumo farmacêutico ativo da classe II do sistema de classificação biofarmacêutica. Diferentes formulações foram produzidas e avaliadas quanto ao perfil de dissolução. Para garantir um entendimento completo de todas as possíveis influências no design space, uma avaliação completa dos riscos do processo de fabricação foi conduzida utilizando a ferramenta Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA). Sobre o estudo em questão, avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmativas a seguir.

- I – Uma questão de risco adequada para iniciar o processo de gerenciamento de riscos à qualidade é “quais são as variáveis críticas de entrada e processamento do produto que impactariam na qualidade do produto com base no design space?”.
- II – Usando a ferramenta FMEA é possível calcular o número de prioridade de risco (RPN), sendo que o quanto maior o número resultante, mais crítica é a falha e, conseqüentemente, mais prioritária deve ser a ação.
- III – Considerando o risco relacionado à etapa do processo de lubrificação, é plausível afirmar que a alteração na dissolução afetando o desempenho clínico é um modo de falha, e o tempo de mistura muito longo é um efeito da falha.
- IV – A dissolução é o atributo de qualidade relacionado no design space com as variáveis de processo.

As afirmativas I, II, III e IV são respectivamente:

- (A) F, F, F e V.
- (B) F, F, V e F.
- (C) V, V, V e V.
- (D) V, V, F e V.
- (E) V, F, V e F

18. A Instrução Normativa - IN nº 45, de 21 de Agosto de 2019, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação complementares a medicamentos experimentais, adota diversas definições, sendo correto afirmar que:

- (A) amostras de referência são amostras de um lote totalmente embalado de um medicamento, com todos seus componentes necessários para a venda ao consumidor, tais como embalagem secundária da apresentação, rotulagem, bulas, gravações dos dados variáveis, que são armazenadas para fins de identificação.
- (B) cegamento é o procedimento no qual os participantes do ensaio clínico, investigadores, monitor e, em alguns casos, analistas de dados desconhecem as condições do tratamento.
- (C) medicamento experimental é uma formulação farmacêutica experimental produzida com o objetivo de se obter informações sobre o desempenho in vitro do produto.
- (D) Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é a lista em que o tratamento atribuído a cada participante de ensaio clínico é identificado a partir do processo de randomização.
- (E) produto comparador é o medicamento experimental ou comercializado (ou seja, controle ativo), ou placebo, usado como referência em um ensaio clínico.

19. O guia de estudo de estabilidade Nº 28 de 2019 apresenta recomendações para o cumprimento regulatório para a realização dos estudos de estabilidade. Neste sentido, avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmativas a seguir sobre os testes a serem realizados no estudo de estabilidade, de acordo com o tipo de forma farmacêutica.

- I – A quantificação de antioxidantes e conservantes, se estiverem presentes na formulação, é necessária para qualquer tipo de forma farmacêutica.
- II – Se a pureza enantiomérica for importante para a eficácia e segurança do medicamento, deve ser comprovado que não ocorre racemização durante o estudo de estabilidade para qualquer tipo de forma farmacêutica.
- III – A forma cristalina do insumo farmacêutico ativo no medicamento deve ser avaliada durante o estudo de estabilidade para qualquer forma farmacêutica, como comprimidos, cápsulas, soluções e suspensões.
- IV – No caso de comprimidos dispersíveis, deve-se avaliar a dissolução, desintegração, umidade, dureza e friabilidade, sendo recomendada uma especificação de não mais que dez minutos para a desintegração.

As afirmativas I, II, III e IV são respectivamente:

- (A) F, F, F e V.
- (B) V, V, F e F.
- (C) V, V, V e V.
- (D) V, V, F e V.
- (E) V, F, V e F

20. A implementação do guia ICH Q12 exige uma estrutura regulatória atualizada no setor farmacêutico com a inclusão de informações relacionadas às condições estabelecidas (ECs) nas submissões regulatórias, facilitando um aumento da capacidade do setor de gerenciar a implementação de mudanças na química, fabricação e controles (CMC) de forma mais eficaz no âmbito do sistema de qualidade farmacêutica. Observe as afirmativas a seguir sobre as ECs.

- I – As ECs são consideradas necessárias para garantir a qualidade do produto e, portanto, exigiriam uma submissão regulatória se fossem alteradas após a aprovação.
- II – Para produtos comerciais desenvolvidos usando a abordagem tradicional, a aplicação de ECs pode se basear em um entendimento limitado com base em análise retrospectiva de dados históricos.
- III – As ECs para um processo de fabricação devem ser definidas com base no entendimento do produto e do processo, levando em conta todos os elementos relevantes da estratégia de controle.
- IV - Os parâmetros de processo em que não se pode excluir razoavelmente um impacto na qualidade do produto não devem ser identificados como ECs.
- V – A abordagem baseada no desempenho para estabelecimento das ECs se concentra no controle de resultados do processo (atributos, medições, respostas) em vez de entradas do processo (parâmetros do processo e atributos do material).

Das afirmativas acima, é correto afirmar que:

- (A) apenas I e II estão corretas.
- (B) apenas I, IV e V estão corretas.
- (C) apenas II, III, IV e V estão corretas
- (D) apenas I, II, III e V estão corretas.
- (E) todas estão corretas.

21. No âmbito do desenvolvimento tecnológico de medicamentos, dos seguintes princípios do *Quality by Design* (QbD) destaca-se pelo seu enfoque na identificação e controle rigoroso dos parâmetros críticos do processo desde as fases iniciais até a produção:

- (A) implementação de abordagens sustentáveis.
- (B) aceleração do tempo de desenvolvimento.
- (C) foco na eficiência operacional.
- (D) minimização da participação de profissionais especializados.
- (E) ênfase na qualidade do produto ao longo de todo o ciclo de vida.

22. Considere as informações sobre a caracterização de um insumo farmacêutico ativo e o seguinte contexto de histórico de desenvolvimento:

- (a) Insumo de classificação biofarmacêutica classe III.
- (b) Perfil alvo de qualidade: cápsulas duras contendo 75 mg de IFA em 200 mg de peso médio teórico, com desintegração em até 10 minutos e perfil de dissolução muito rápido.
- (c) Condições do ensaio de dissolução: meio 900 ml de tampão fosfato 6,8 a 37 ± 1 °C, aparato pá com rotação de 50 rpm.
- (d) Distribuição granulométrica do IFA: d10 – 2,2 micras; d50 – 36,5 micras; d90 – 252,8 micras
- (e) Densidade livre e compactada do IFA: 0,44 g/ml e 0,32 g/ml, respectivamente
- (f) Índice de Carr e Razão de Hausner do IFA: 27,3 e 1,37, respectivamente
- (g) Ângulo de repouso do IFA: 60°

Observe as alternativas abaixo e avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F):

- I - A estratégia de desenvolvimento deve considerar como primeira abordagem a mistura direta, pois os atributos de reologia do IFA são favoráveis a esta estratégia. Desta forma se assegura um produto de alta produtividade na planta fabril.
- II - Por ser um IFA de classificação biofarmacêutica classe III, o ativo é um candidato a provas de bioensão para demonstrar a sua eficácia e segurança.
- III - Considerando que o IFA apresenta baixa solubilidade, trabalhar com especificações de distribuição granulométrica de valores reduzidos favorecerá os processos de dissolução a partir da forma farmacêutica.
- IV - Considerando que o IFA apresenta alta solubilidade, é coerente explorar valores mais amplos de distribuição granulométrica e permitir a ampliação na especificação deste atributo de qualidade.
- V - Uma vez confirmado que partículas com distribuição granulométrica mais ampla ainda atingem o perfil alvo de qualidade do medicamento, mantendo o desempenho de dissolução muito rápida, a especificação de granulometria pode ser classificada como um atributo não crítico de qualidade.

De cima para baixo, a ordem correta é:

- (A) F, V, F, V, V.
- (B) F, F, V, F, F.
- (C) F, V, F, F, V.
- (D) V, V, F, V, F.
- (E) V, V, F, V, V.

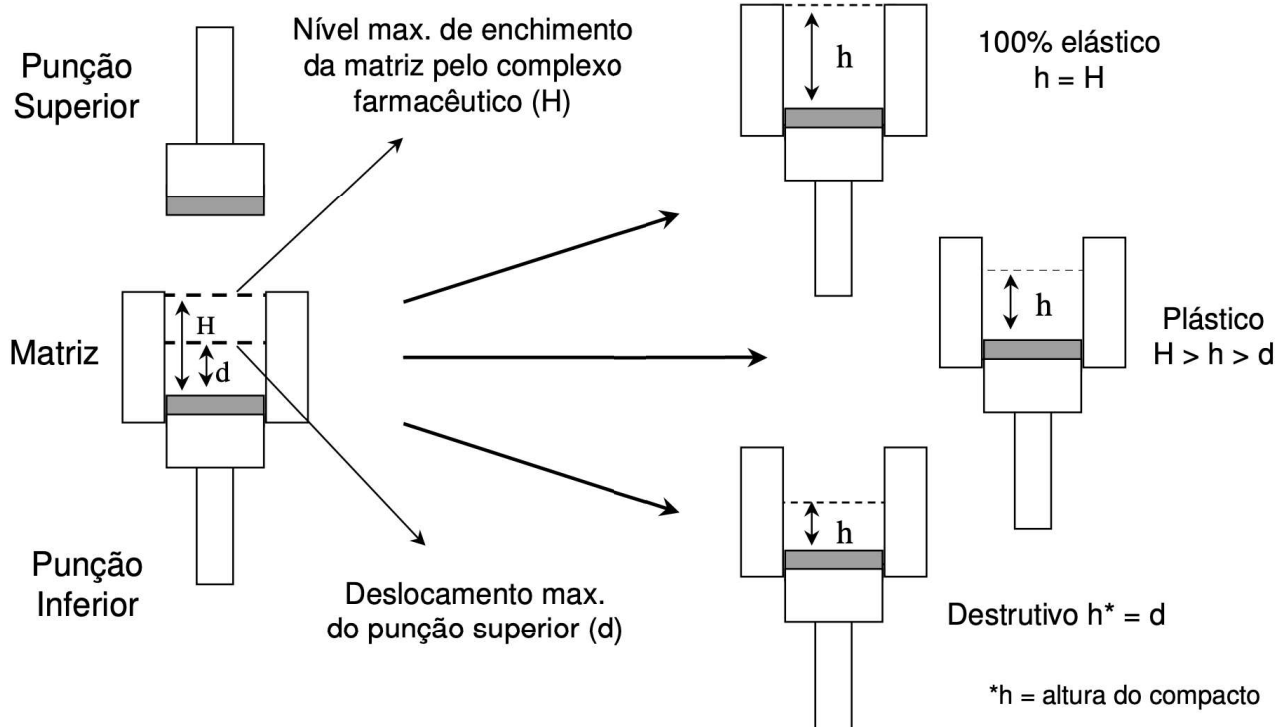
23. No peticionamento do pedido de registro de um medicamento inovador pela via de desenvolvimento completo, para a comprovação da eficácia e segurança diversas informações devem ser apresentadas à agência reguladora, EXCETO:

- (A) estudos não clínicos conduzidos para a caracterização farmacológica e toxicológica. Estes estudos não clínicos devem ser delineados de acordo com o uso clínico proposto para o medicamento, considerando, entre outros, a indicação clínica, o mecanismo de ação, a via de administração e o tempo de uso.
- (B) estudos clínicos para a caracterização biofarmacêutica com o histórico de desenvolvimento da formulação, justificando eventuais diferenças entre a formulação utilizada nos estudos clínicos e a formulação final proposta para registro.
- (C) estudos de caracterização clínica farmacológica, incluindo estudos de farmacocinética e farmacodinâmica. Estudos *in vitro* são aceitáveis para auxiliar a suportar o conjunto de informações de caracterização clínica farmacológica.
- (D) a caracterização clínica de eficácia do medicamento proposto para registro deve ser suportada pelos dados dos estudos clínicos confirmatórios apresentados para subsidiar o registro. Quando populações especiais forem pleiteadas, como por exemplo as populações pediátricas, e que esses indivíduos não tenham sido diretamente avaliados nos estudos clínicos de fase III, devem ser apresentadas avaliações que permitam a extrapolação da eficácia obtida na população geral para a população especial.
- (E) estudos de não inferioridade da relação custo-efetividade em relação aos tratamentos estabelecidos para a mesma patologia.

24. A compressão, no contexto da tecnologia farmacêutica, é o processo pelo qual os componentes de uma formulação são consolidados em uma forma farmacêutica sólida pela aplicação de uma determinada força de compressão. Sobre este processo é INCORRETO afirmar que:

- (A) as fases da compressão são: alimentação, compactação, compressão, ejeção, expulsão.
- (B) na fase de alimentação a matriz é preenchida mediante o fluxo da formulação para o espaço da matriz de compressão. A altura do ajuste do punção superior determina o peso do comprimido.
- (C) na fase de compactação o punção superior inicia o movimento de descida e promove a organização do pó, gerando atrito entre as partículas e compactando a mistura de pós.
- (D) na fase de compressão, propriamente dita, o punção superior atinge seu máximo de deslocamento e exerce o máximo da força de compressão para a consolidação da deformação da formulação. O momento em que a máxima força de compressão está sendo exercida é denominado *dwell time*.
- (E) nas fases de ejeção e expulsão não há forças atuantes no sentido de consolidar a compressão. Nestas etapas comprimidos que tenham tendência à recuperação elástica podem apresentar os desvios de qualidade denominados laminação ou descabeçamento.

25. O esquema abaixo representa o processo de compressão e as deformações dos tipos plástica e elástica de formulações farmacêuticas. Sobre as deformações que ocorrem no processo de compressão, estão corretas as afirmativas abaixo, EXCETO:



Representação das deformações do tipo elástica e plástica. Onde h = altura do comprimido.

- (A) o comportamento puramente elástico ocorre quando o material recupera todo o seu volume inicial após o término da aplicação da força.
- (B) deformações plásticas se caracterizam pela manutenção da massa compactada, não ocorrendo recuperação do volume inicial quando encerrada a aplicação da força de compressão.
- (C) materiais cristalinos apresentam, em geral, tendência à deformação do tipo plástica, enquanto materiais amorfos tendem à deformação elástica.
- (D) deformações destrutivas ocorrem quando a intensidade da força de compressão excede a capacidade de deformação plástica ou elástica do material, resultando em sua ruptura irreversível.
- (E) a aplicação de uma força externa sobre as partículas de pó ou de outro sistema particulado sólido resulta na transferência desta força através de pontos de contato interparticulares, promovendo a deformação do material. Esta deformação pode apresentar comportamentos tipo elástico, plástico ou destrutivo, e está relacionada com a intensidade da força aplicada, a duração da ação da mesma e com as propriedades físicas do material.

26. Uma série de componentes podem ser adicionados a uma forma farmacêutica, com o papel de assegurar produtos farmacêuticos acabados que atendam a seus atributos de qualidade e que sejam obtidos por meio de processos produtivos capazes. Tais componentes são denominados excipientes farmacêuticos e podem ser categorizados de acordo com suas funcionalidades em uma formulação farmacêutica. Sobre os excipientes farmacêuticos é correto afirmar:

- (A) os excipientes devem sempre ser inertes na formulação, não interagindo com o insumo farmacêutico ativo a fim de evitar que a formulação tenha prejuízos ao seu desempenho biofarmacêutico.
- (B) dependendo da função pretendida para um excipiente, estes podem ser categorizados em subgrupos. Como exemplos destes subgrupos, para a obtenção de sólidos orais, podem ser citados os diluentes, desintegrantes, aglutinantes, deslizantes e lubrificantes. Os excipientes não podem ser multifuncionais e cada formulação deve necessariamente contar com a presença de todos estes insumos em sua composição para garantir a qualidade do medicamento.
- (C) são exemplos de aglutinantes para granulação úmida: gelatina, polivinilpirrolidona e dióxido de silício coloidal.
- (D) são consideradas propriedades ideais de um diluente para sólidos orais: biocompatibilidade, propriedades biofarmacêuticas compatíveis com o perfil alvo de qualidade do medicamento, boa capacidade de compactabilidade.
- (E) os diluentes podem ser classificados de acordo com a sua solubilidade em meio aquoso. Como exemplos de diluentes hidrossolúveis podem ser citados o manitol, a lactose monoidratada, a lactose anidra e o fosfato de cálcio.

27. Um processo de granulação farmacêutica tem por objetivo conferir à mistura de pós propriedades reológicas adequadas para a obtenção da forma farmacêutica de acordo com as especificações de atributos de qualidade delineados previamente. Sobre os processos de granulação, é INCORRETO afirmar que:

- (A) dentre os principais objetivos da granulação para a obtenção de sólidos orais pode ser citado o aumento da densidade da mistura de pós, que assegura que será oferecida a massa necessária de material multiparticulado no volume disponível na matriz de enchimento.
- (B) para fármacos de baixa dosagem, a granulação por via úmida pode ser uma estratégia eficaz para promover a homogeneidade de conteúdo da mistura final. Quando um insumo farmacêutico ativo é aplicado na forma da solução ou de suspensão granulante, sua adesão aos demais componentes da formulação é favorecida.
- (C) são operações unitárias de um processo de granulação por via úmida: tamisação, mistura, adição do líquido granulante, secagem, calibração e mistura final. São exemplos de equipamentos típicos deste processo: tamis, misturador em V, bomba peristáltica, planetária, leiteo fluidizado, moinho cônico e misturador de bins.
- (D) a granulação seca pode se dar tanto com a utilização do equipamento compactador de rolos quanto por dupla compressão. As fitas compactadas ou com comprimidos obtidos são submetidos ao processo de moagem para a calibração dos grânulos secos. São equipamentos adequados para a moagem os seguintes moinhos de impacto: facas e martelos e oscilante.
- (E) o processo de granulação a quente envolve a fusão e a mistura do insumo farmacêutico ativo com excipientes, via de regra polímeros e plastificantes, aplicando forças de cisalhamento por meio de roscas que deslocam a mistura e a homogeneizam em seu trajeto. Na etapa seguinte a mistura fundida e homogênea é resfriada e o material extrusado é classificado. Esta tecnologia é útil para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas de ativos de classes II e IV no sistema de classificação biofarmacêutica.

28. A embalagem farmacêutica tem as funções de conferir contenção, proteção, identificação, informação e conveniência para promover a adesão do paciente ao tratamento farmacêutico. Sobre as embalagens farmacêuticas, avalie se são verdadeiras(V) ou falsas(F) as afirmativas a seguir:

- I – A integridade de uma embalagem farmacêutica é fundamental para garantir a manutenção de requisitos essenciais que assegurem a eficácia, segurança, uniformidade de conteúdo, pureza, estabilidade química, física e microbiológica do medicamento.
- II – Embalagens de alta barreira para vapores são indicadas para produtos que degradam por exposição à luz ultravioleta.
- II – Frascos de policloreto de vinila (PVC) lacrados com tampa com sílica são equivalentes em barreira de proteção de umidade quando comparados aos frascos de vidro.

De cima para baixo, a ordem correta é:

- (A) V, V, V.
- (B) V, F, F.
- (C) F, V, V.
- (D) F, F, F.
- (E) F, V, F.

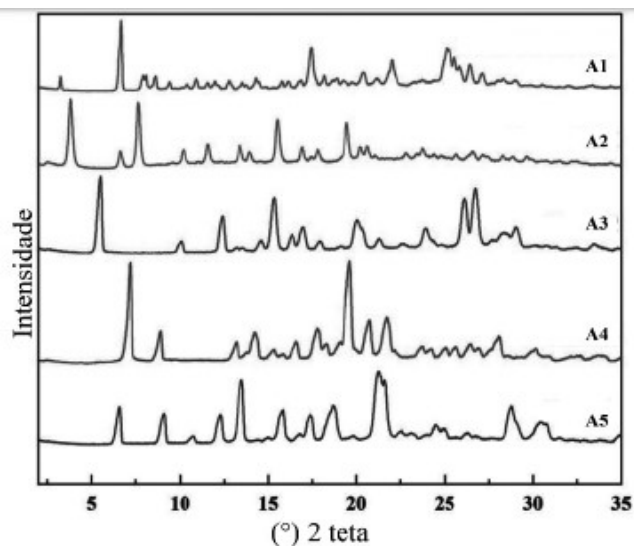
29. Durante o processo de fabricação de comprimidos, é possível observar alterações físicas no estado sólido do fármaco. As transições de fase induzidas por processos farmacêuticos devem se mostrar consistentes no estudo de escalonamento para a escala produtiva quando um protótipo é selecionado. Essas transições podem resultar de diversas interações e condições durante as etapas de produção, desde a mistura dos componentes até a obtenção do comprimido final. Sobre alterações físicas induzidas por processo, está correto afirmar que:

- (A) o polimorfismo é um atributo de qualidade exclusivo do estado sólido da matéria. Técnicas como a difração de raios X por pó e a calorimetria diferencial exploratória são válidas para a caracterização física de fármacos utilizados para a fabricação de comprimidos e cápsulas.
- (B) quando um fármaco anidro é produzido por granulação por via úmida, é possível que ocorra a hidratação deste composto. Via de regra, compostos hidratados são termodinamicamente menos estáveis que seus correspondentes anidros. Portanto, a granulação por via úmida é uma forma clássica de melhoria na solubilidade de fármacos anidros pouco solúveis.
- (C) quando ocorre uma transição de fase induzida por processo, a morfologia do material é sempre alterada, por este motivo a microscopia eletrônica de varredura é uma técnica inequívoca para o monitoramento de alterações de polimorfismo de fármacos.
- (D) o ensaio de dissolução permite avaliar inequivocadamente se uma transição de fase sólida induzida por processo ocorreu. Os resultados do ensaio de dissolução aprovados demonstram que o perfil alvo de qualidade do medicamento foi atingido.
- (E) uma vez atingida a transição de polimorfismo desejada, esta é irreversível. Essa afirmativa é correta pois apenas transições para estados cristalinos mais estáveis termodinamicamente é possível, sendo, portanto, irreversíveis.

30. No estudo de degradação forçada, o insumo farmacêutico ativo e o produto acabado são expostos a condições de estresse, como luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida, hidrólise básica e oxidação. Sobre esse estudo pode-se afirmar que:

- (A) não precisa ser refeito e reapresentado quando ocorrerem mudanças quantitativas de excipiente na composição do produto acabado, desde que seja apresentado o estudo do perfil de degradação já realizado com a formulação antiga e uma justificativa técnica que demonstre a impossibilidade de formação de novos produtos de degradação.
- (B) permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com seletividade adequada, bem como fornece informações acerca da exatidão e precisão do método.
- (C) para medicamentos que apresentem diferentes concentrações, o estudo pode ser realizado em uma única concentração.
- (D) deve ser conduzido em três lotes, em escala laboratorial, piloto ou industrial do medicamento.
- (E) os resultados dos ensaios servirão de suporte para a validação da metodologia analítica para quantificação dos produtos de degradação, que envolve somente a avaliação da seletividade, linearidade, exatidão, precisão e limite de detecção.

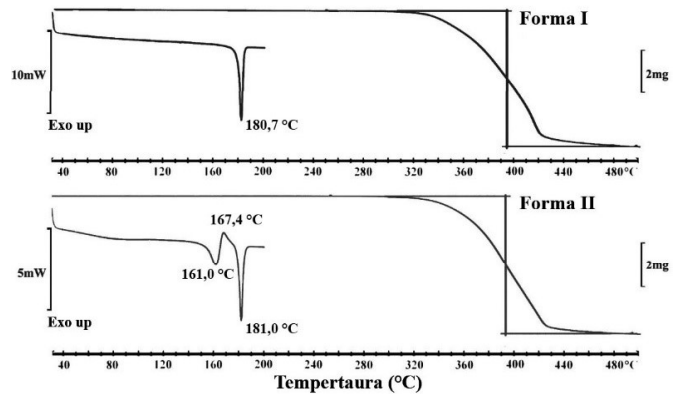
31. A figura abaixo apresenta os padrões experimentais de difração de raios X de pó (DRXP) de 5 amostras (A1, A2, A3, A4 e A5), obtidos nas mesmas condições de análise, de um insumo farmacêutico ativo (IFA). A partir destes resultados, pode-se interpretar que:



- (A) as diferenças nas intensidades dos picos de difração das 5 amostras analisadas indicam que as amostras apresentam diferentes composições químicas.
- (B) as 5 amostras analisadas são formas sólidas diferentes do IFA, não sendo possível afirmar se são anidras ou solvatadas.

- (C) a amostra A5 (último padrão de DRXP de cima para baixo) é um sólido amorfo do IFA.
- (D) a posição dos picos de difração em 2 teta indica que as amostras A4 (penúltimo padrão de DRXP de cima para baixo) e em A5 (último padrão de DRXP de cima para baixo) apresentam a mesma forma sólida.
- (E) a posição dos picos de difração em 2 teta das 5 amostras refere-se às diferenças na morfologia das partículas.

32. A figura abaixo apresenta as curvas de calorimetria diferencial exploratória (DSC) e de análise termogravimétrica (TGA) de duas formas sólidas de um insumo farmacêutico ativo (IFA). Sobre as figuras, pode-se afirmar que:



- (A) as curvas de DSC indicam que a forma I é metaestável e a forma II apresenta maior estabilidade física.
- (B) as formas I e II apresentam curvas de TGA características de sólidos solvatados.
- (C) a forma II apresenta um evento térmico a 161,0°C, observado na curva de DSC, característico de transição vítrea.
- (D) as formas I e II apresentam perda de massa total de aproximadamente 2 mg, após o aquecimento até 480°C.
- (E) o evento exotérmico a 167,4 °C observado na curva de DSC da forma II, indica uma cristalização após fusão a 161,0 °C, sendo observado em seguida, um evento térmico a 181,0 °C indicativo de uma nova fusão.

33. Em relação ao desenvolvimento de método de dissolução para formas farmacêuticas sólidas, avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmativas a seguir:

- I – O perfil de dissolução é uma ferramenta importante durante o desenvolvimento do método, pois permite o estabelecimento das condições e das especificações mais adequadas para o controle do desempenho do produto.
- II - Volumes de meio de dissolução que não atendam à condição sink podem ser utilizados desde que justificados e desde que haja comprovação da capacidade discriminativa do método.
- III - A determinação do poder discriminativo do método de dissolução pode ser realizada por meio da inclusão de lotes que não foram capazes de demonstrar perfil farmacocinético aceitável in vivo.

As afirmativas I, II e III são respectivamente:

- (A) V, V e V.
- (B) F, V e F.
- (C) V, F e V.
- (D) F, F e V.
- (E) V, V e F.

34. Os métodos espectroscópicos desempenham um papel fundamental na análise de medicamentos, permitindo a identificação e a quantificação de fármacos e outras substâncias nas matérias-primas e no produto acabado. Sobre as técnicas espectroscópicas para identificação e quantificação de insumos farmacêuticos ativos, é correto afirmar que:

- (A) a espectroscopia no infravermelho é limitada às análises qualitativas.
- (B) polimorfos de um insumo farmacêutico ativo não podem apresentar diferenças no espectro de infravermelho quando a análise for realizada no estado sólido, pois apresentam a mesma composição química.
- (C) para as determinações que utilizam espectroscopia no ultravioleta-visível, a amostra geralmente é dissolvida em um solvente que absorva na região espectral examinada.
- (D) o espectro de absorção no ultravioleta-visível de uma substância não apresenta alto grau de especificidade para a identificação na maioria dos casos, podendo ser necessário o uso de mais uma técnica para fornecer uma confirmação inequívoca da identidade de uma substância.
- (E) experimentos de difração de raios X podem ser usados para análise quantitativa de fases em uma mistura de sólidos amorfos.

35. As embalagens farmacêuticas desempenham papel crucial na preservação da integridade dos medicamentos, fornecendo proteção contra fatores ambientais como luz, umidade e contaminação. Avalie as afirmativas abaixo sobre materiais de embalagem primária de fármacos:

- I – É permitido que a empresa solicite o registro de um medicamento em mais de um material de embalagem primária.
- II – O vidro tipo I, também denominado vidro borossilicato, é o único tipo de vidro que pode ser utilizado para medicamentos de uso humano por ser totalmente inerte e não trazer riscos de incompatibilidade com a forma farmacêutica.
- III – Polímeros termoplásticos podem ser usados para a tecnologia blow-fill-seal, na qual as etapas de formação da embalagem, enchimento com o produto farmacêutico e selagem do sistema final ocorrem em operação contínua.
- IV – Embalagens termomoldáveis devem conter plastificantes em suas composições, permitindo a redução da temperatura de transição vítrea dos polímeros para que as temperaturas de processo possam ser reduzidas. São exemplos de plastificantes de embalagens termomoldáveis os ftalatos.

As afirmativas I, II e III e IV são respectivamente:

- (A) V, V, V e V.
- (B) V, F, F e F.
- (C) V, F, V e V.
- (D) F, F, F e V.
- (E) F, V, F e F.

36. O Guia ICH Q8 aborda duas estratégias para o desenvolvimento farmacêutico, sendo elas a abordagem mínima e a abordagem aprimorada, conforme apresentado na Coluna I. Estabeleça a correta correspondência com os aspectos da Coluna II.

Coluna I

1. abordagem mínima.
2. abordagem aprimorada.

Coluna II

- () principalmente empírica com o desenvolvimento geralmente realizado avaliando-se uma variável por vez.
- () a qualidade do medicamento é garantida por uma estratégia de controle baseada em riscos.
- () o gerenciamento do ciclo de vida é reativo (ou seja, solução de problemas e ação corretiva).
- () o processo de fabricação é ajustável dentro do design space.
- () abordagem de ciclo de vida para validação de processo, idealmente com a verificação continuada do processo.

A sequência correta, de cima para baixo, é:

- (A) 1, 1, 2, 2 e 2
- (B) 1, 2, 1, 2 e 2.
- (C) 2, 1, 2, 2 e 1
- (D) 1, 2, 2, 2 e 2
- (E) 2, 2, 2, 1 e 1

37. A validação do processo envolve uma série de atividades que ocorrem durante o ciclo de vida do produto e do processo. Sobre as fases da validação de processos, é correto afirmar que:

- (A) a fase 2 envolve a verificação contínua do processo para garantia, durante a produção de rotina, que o processo permanece em um estado de controle.
- (B) a fase 3 envolve a qualificação do processo para determinar se o processo é capaz de reproduzir a fabricação comercial.
- (C) na fase 1 ocorre a qualificação dos equipamentos e utilidades e a qualificação do desempenho do processo.
- (D) somente ao final da fase 3 deve ser estabelecida uma estratégia para controle do processo.
- (E) a fase 1 envolve o delineamento do processo com base no conhecimento obtido por meio de atividades de desenvolvimento e aumento de escala.

38. No desenvolvimento de um medicamento na forma farmacêutica suspensão oral em veículo aquoso contendo um insumo farmacêutico ativo (IFA) da classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, foram produzidos três lotes experimentais sendo cada lote produzido com o IFA de diferentes fabricantes. O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) dos três fabricantes apresenta a informação de que o IFA é uma forma hidratada e apresenta informações em relação à posição dos picos de difração em 2 teta. Estão descritos no DIFA do fabricante A picos de difração em 5,5°, 7,2°, 12,8°, 15,7° e 21,4° com a análise feita com radiação de cobre ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), no do fabricante B em 5,5°, 7,3°, 12,7°, 15,8° e 21,4° com a análise feita com radiação de cobre ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) e no do fabricante C em 2,5°, 11,4°, 17,6°, 18,2°, 19,1° e 24,3° com a análise feita com radiação de cobalto ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$). Considerando o exposto, observe as afirmativas abaixo:

- I – É plausível afirmar que o IFA do fabricante B apresenta a mesma forma sólida do fabricante A, não sendo possível garantir que ambos contêm uma única forma sólida, uma vez que os padrões de difração de raios X não foram apresentados.
- II – Considerando a informação do DIFA que os IFAs são hidratos, os fabricantes B e C podem apresentar diferentes graus de hidratação ou são polimorfos do hidrato de mesma estequiometria.
- III – A titulação Karl-Fisher não permite a diferenciação da água de superfície e da água e incorporada na estrutura cristalina do hidrato.
- IV – Considerando a informação do DIFA que os IFAs são hidratos, os fabricantes A, B e C podem ser selecionados para o desenvolvimento do produto, pois, já que as propriedades físico-químicas dos IFAs são as mesmas não haverá diferenças no desempenho da formulação.
- V – É importante a avaliação da interconversão entre as formas sólidas do IFA, uma vez que, em suspensão, pode ocorrer a transição para a forma estável, resultando em crescimento cristalino com conseqüente alteração na distribuição do tamanho das partículas, o que pode afetar a estabilidade física da suspensão.

Das afirmativas acima:

- (A) apenas II e IV estão corretas.
- (B) apenas I, IV e V estão corretas.
- (C) apenas I, II, III e V estão corretas.
- (D) apenas II, III, IV e V estão corretas.
- (E) todas estão corretas.

39. Foi aberto um projeto de desenvolvimento de um medicamento contendo um antirretroviral da classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, fabricado como comprimidos de liberação imediata. Durante o desenvolvimento do produto, foram avaliados os perfis de dissolução em 12 cubas nas condições descritas em monografia farmacopeica sendo elas: 900 mL de meio tampão acetato pH 4,5 com 0,5% de lauril sulfato de sódio a 37 °C, aparato cesta com rotação de 75 rpm e com a quantificação por espectroscopia no ultravioleta-visível. Diferentes formulações foram avaliadas e todas apresentaram semelhança no perfil de dissolução, porém, foi observado um desvio padrão relativo maior do que 20% nos primeiros tempos do perfil (5 e 10 minutos) e maior do que 10% nos demais tempos do perfil (15, 30 e 45 minutos). Sobre o ensaio de perfil dissolução em questão, pode-se afirmar que:

- (A) é possível o uso de médias do percentual dissolvido para cálculo do fator de semelhança (F2), apesar do desvio padrão relativo encontrado nos diferentes tempos do perfil.
- (B) fatores que contribuem para a variabilidade encontrada no perfil de dissolução podem se relacionar à baixa uniformidade de conteúdo e à aderência dos comprimidos e partículas na tela da cesta do método de dissolução.
- (C) o volume do meio de dissolução pode ser reduzido para 500 mL para permitir o cumprimento da condição sink.
- (D) o uso da espectroscopia no ultravioleta-visível não é uma técnica de quantificação adequada para perfil de dissolução, pois não garante a seletividade com os componentes do placebo, o que pode resultar em valores de dissolução incorretos.
- (E) deve ser realizada uma reavaliação do método de dissolução para identificar maiores concentrações de tensoativo para o meio de dissolução, tipicamente acima da concentração micelar crítica.

40. Para viabilizar um medicamento adequado ao público pediátrico para o tratamento da doença de Chagas, um laboratório farmacêutico oficial iniciou um projeto para o desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis contendo um insumo farmacêutico ativo (IFA) de primeira linha. Seguindo o desenvolvimento do produto pela abordagem de Quality by Design, foi elaborado o perfil alvo de qualidade do produto (QTPP). Observe as afirmativas a seguir em relação ao QTPP para o produto:

- I – Sendo o registro do produto feito como medicamento genérico, o QTPP deve ser elaborado considerando a comparação da formulação entre o produto teste e o produto de referência, baseada principalmente nas características de desempenho do produto.
- II – O QTPP pode incluir características do produto em questão, como uso pretendido, via de administração, dissolução, teor, assim como características de desempenho para os métodos analíticos utilizados, como precisão e exatidão.
- III – O tempo de desintegração e o tempo de molhamento podem ser considerados no QTPP do produto, podendo incluir no perfil alvo qualquer característica que idealmente será alcançada para garantir a qualidade do medicamento.
- IV – As características listadas no QTPP contribuem para a definição dos atributos críticos de qualidade (CQAs) que serão posteriormente identificados.
- V – A elaboração do QTPP apresenta relação com o desenvolvimento de um medicamento com padrões de qualidade centrados no paciente.

Das afirmativas acima:

- (A) apenas II e IV estão corretas.
- (B) apenas I, II, e IV estão corretas.
- (C) apenas II, III, e V estão corretas.
- (D) apenas I, III, IV e V estão corretas.
- (E) todas estão corretas.

Prova Discursiva

QUESTÃO

O desenvolvimento tecnológico de medicamentos é um processo complexo que envolve diversas etapas, desde a pesquisa inicial até a comercialização do produto final. Durante esse processo, é crucial garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, além de atender as necessidades específicas dos pacientes e de regulamentações sanitárias. O guia ICH Q8(R2) - "Pharmaceutical Development" fornece diretrizes para o desenvolvimento farmacêutico promovendo uma abordagem sistemática e baseada na qualidade, desde a concepção do medicamento até sua fabricação.

Neste contexto, a definição clara dos objetivos do desenvolvimento do medicamento e o controle dos fatores críticos de qualidade que influenciam a eficácia, a segurança e a qualidade do produto final se fazem necessários. Esta abordagem é frequentemente amparada pelo guia Q9(R1) – "Quality Risk Management", que aborda a gestão de riscos de qualidade, fornecendo orientações sobre como identificar, avaliar e controlar os riscos associados ao desenvolvimento, fabricação e distribuição de medicamentos.

Sobre o contexto do desenvolvimento tecnológico de medicamentos baseado na qualidade por concepção recebendo contribuições da gestão de riscos para a qualidade, redija um texto, com no mínimo de 50 linhas e o máximo de 150 linhas, respondendo aos questionamentos a seguir.

- a) Considerando que o desenvolvimento farmacêutico pode ocorrer tanto pela abordagem mínima quanto pela aprimorada, elenque as principais diferenças entre essas duas abordagens.
- b) Explique como a descrição do perfil alvo de qualidade do produto, a definição dos atributos críticos de qualidade dos materiais e dos parâmetros críticos de processo contribuem para o desenvolvimento farmacêutico.
- c) Explique como a gestão dos riscos para qualidade em um projeto contribui para a tomada de decisões informadas para o desenvolvimento farmacêutico.

RASCUNHO

RASCUNHO

RASCUNHO

RASCUNHO

RASCUNHO

INSTRUÇÕES

1. Por motivo de segurança a Fiocruz solicita que o candidato transcreva em letra cursiva, em espaço próprio no Cartão de Respostas da Prova Objetiva, a frase abaixo apresentada:

“As melhores coisas da vida, não podem ser vistas nem tocadas, mas sim sentidas pelo coração.” (Dalai Lama)

2. Para cada uma das questões da prova objetiva são apresentadas 5 (cinco) alternativas classificadas com as letras (A), (B), (C), (D) e (E), e só uma responde da melhor forma possível ao quesito proposto. Você só deve assinalar UMA RESPOSTA. A marcação de nenhuma ou de mais de uma alternativa anula a questão, MESMO QUE UMA DAS RESPOSTAS SEJA A CORRETA.

3. A duração da prova é de 4 (quatro) horas, considerando, inclusive, a marcação do Cartão de Respostas e a Prova Discursiva. Faça-a com tranquilidade, mas controle o seu tempo.

4. Verifique se a prova é para o **PERFIL** para o qual concorre.

5. Somente após autorizado o início da prova, verifique se este Caderno de Questões está completo e em ordem. Folhear o Caderno de Questões antes do início da prova implica na eliminação do candidato.

6. Verifique, no **Cartão de Respostas da Prova Objetiva**, se seu nome, número de inscrição, identidade e data de nascimento estão corretos. Caso contrário, comunique ao fiscal de sala.

7. O **Caderno de Questões** poderá ser utilizado para anotações, mas somente as respostas assinaladas no **Cartão de Respostas da Prova Objetiva** e no **Caderno de Respostas da Prova Discursiva** serão objeto de correção.

8. Observe as seguintes recomendações relativas ao **Cartão de Respostas da Prova Objetiva**:

. não haverá substituição por erro do candidato;

. não deixar de assinar no campo próprio;

. não pode ser dobrado, amassado, rasurado, manchado ou conter qualquer registro fora dos locais destinados às respostas;

. a maneira correta de marcação das respostas é cobrir, fortemente, com esferográfica de tinta azul ou preta, o espaço correspondente à letra a ser assinalada;

. outras formas de marcação diferentes da que foi determinada acima implicarão a rejeição do **Cartão de Respostas**;

9. O fiscal não está autorizado a alterar quaisquer dessas instruções.

10. Você só poderá retirar-se da sala após 60 minutos do início da prova.

11. Quaisquer anotações só serão permitidas se feitas no caderno de questões.

12. Você poderá anotar suas respostas da prova objetiva em área específica do Caderno de Questões, destacá-la e levar consigo.

13. Os três últimos candidatos deverão permanecer na sala até que o último candidato entregue ao fiscal todo o seu material de prova.

14. Ao terminar a prova, entregue ao fiscal de sala, obrigatoriamente, o **Cartão de Respostas da Prova Objetiva**, o **Caderno de Respostas da Prova Discursiva** e o **Caderno de Questões**.

15. Prova Discursiva:

- A questão discursiva deverá ter um limite mínimo de 50 linhas e máximo de 150 linhas.

- Transcreva sua resposta para a parte pautada do **Caderno de Respostas da Prova Discursiva**. Não assine, rubrique ou coloque qualquer marca que o identifique, sob pena de ser anulado. Assim, a detecção de qualquer marca identificadora no espaço destinado à transcrição do texto definitivo acarretará nota ZERO na respectiva prova discursiva.

- O tempo total de duração das provas será de 4 (quatro) horas, incluindo o tempo para o preenchimento da Resposta Definitiva da Questão Discursiva. Nenhum rascunho SERÁ LEVADO EM CONTA.

Boa Prova!



Ao término da prova, anote aqui suas respostas e destaque na linha pontilhada.

01	<input type="checkbox"/>	09	<input type="checkbox"/>	17	<input type="checkbox"/>	25	<input type="checkbox"/>	33	<input type="checkbox"/>
02	<input type="checkbox"/>	10	<input type="checkbox"/>	18	<input type="checkbox"/>	26	<input type="checkbox"/>	34	<input type="checkbox"/>
03	<input type="checkbox"/>	11	<input type="checkbox"/>	19	<input type="checkbox"/>	27	<input type="checkbox"/>	35	<input type="checkbox"/>
04	<input type="checkbox"/>	12	<input type="checkbox"/>	20	<input type="checkbox"/>	28	<input type="checkbox"/>	36	<input type="checkbox"/>
05	<input type="checkbox"/>	13	<input type="checkbox"/>	21	<input type="checkbox"/>	29	<input type="checkbox"/>	37	<input type="checkbox"/>
06	<input type="checkbox"/>	14	<input type="checkbox"/>	22	<input type="checkbox"/>	30	<input type="checkbox"/>	38	<input type="checkbox"/>
07	<input type="checkbox"/>	15	<input type="checkbox"/>	23	<input type="checkbox"/>	31	<input type="checkbox"/>	39	<input type="checkbox"/>
08	<input type="checkbox"/>	16	<input type="checkbox"/>	24	<input type="checkbox"/>	32	<input type="checkbox"/>	40	<input type="checkbox"/>