

FIOCRUZ

Concurso Público Fiocruz 2023

Tecnologista em Saúde Pública

Prova Objetiva e Discursiva

**TE37 - Tecnologista em desenvolvimento
analítico e de embalagem**



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 ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% UR \pm 5% UR) do medicamento X 150 mg/comprimidos

Atributo de Qualidade	Especificação	Inicial	Resultados 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		E1 = 79,25 / 86,47 / 80,63 / 85,88 / 81,93 / 82,21	E1 = 78,54 / 82,51 / 80,63 / 81,88 / 80,93 / 82,64
			Média E1 = 82,73	Média E1 = 81,19
		82,17	DPR E1 = 3,46	DPR E1 = 1,89%
		84,32		
		81,98	E2 = 82,42 / 84,15 / 82,73 / 80,89 / 81,27 / 83,00	E2 = 80,42 / 81,15 / 80,73 / 83,81 / 82,73 / 83,00
		83,46		
		80,75		
		85,12		
		Média = 82,97	Média E2 = 82,41	Média E2 = 81,97
		DPR = 1,74%	DPR E2 = 1,44%	DPR E2 = 1,69%
			Média geral = 82,57	Média geral = 81,58
			DPR geral = 2,55%	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 peticionamento 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 Nº 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, consequentemente, 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 de medicamentos na indústria farmacêutica, o objetivo a seguir que é enfatizado pelo conceito de Quality by Design (QbD), que busca não apenas atender aos requisitos regulatórios, mas também promover a excelência na qualidade do produto, é :

- (A) otimizar a documentação do Sistema de Qualidade Farmacêutica para simplificar os processos de produção.
- (B) maximizar a variabilidade do produto para permitir a flexibilidade do processo.
- (C) acelerar o cronograma dos projetos de desenvolvimento tecnológico, priorizando a velocidade de entrada do medicamento ao mercado.
- (D) reduzir a eficiência operacional para mitigar os riscos associados à produção em larga escala.
- (E) estabelecer especificações de parâmetros críticos de qualidade que atendam às necessidades do paciente, garantindo a qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

22. Considere os resultados de estabilidade de um lote um dado medicamento apresentado nas tabelas abaixo e o seguinte contexto de histórico de desenvolvimento:

- O insumo farmacêutico ativo presente neste medicamento apresentou degradação por hidrólise e por oxidação em estudos anteriores de degradação forçada.
- O insumo farmacêutico ativo é fotoestável.
- O projeto visa o registro sanitário de um medicamento no Brasil.
- A indústria que fará a manufatura deste medicamento dispõe de equipamentos de emblistamento em materiais termomoldáveis e não possui equipamentos para emblistamento em materiais formados a frio.
- O método utilizado no estudo de estabilidade é uma técnica cromatográfica, com leitura por UV a 310 nm, e é indicativo de estabilidade.

Os resultados estão descritos na tabela abaixo:

Resultados de estudo de estabilidade acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% UR \pm 5% UR) do medicamento Y 600 mg/comprimidos

Atributo de Qualidade	Especificação	Inicial	Resultados	
			3 meses	6 meses
Material de embalagem: cloreto de polivinila (PVC) incolor e alumínio 20 mm				
Teor (%)	90,00 – 110,00	103,64	98,32	93,67
Substância relacionada (SR) 01 (%)	Máximo 2,50	2,18	2,32	2,50
Substância relacionada (SR) 02 (%)	Máximo 0,70	0,40	0,40	0,40
Substância relacionada (SR) desconhecida (%)	Máximo 0,20	0,18	0,20	0,20

Resultados de estudo de estabilidade de longa duração ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% UR \pm 5% UR) do medicamento Y 600 mg/comprimidos

Atributo de Qualidade	Especificação	Inicial	Resultados					24 meses
			3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	
Material de embalagem: cloreto de polivinila (PVC) incolor e alumínio 20 mm								
Teor (%)	90,00 – 110,00	103,64	103,43	103,21	102,80	101,54	95,89	89,21
Substância relacionada (SR) 01 (%)	Máximo 2,50	2,18	2,18	2,19	2,22	2,39	2,51	2,79
Substância relacionada (SR) 02 (%)	Máximo 0,70	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Substância relacionada (SR) desconhecida (%)	Máximo 0,20	0,18	0,18	0,19	0,19	0,20	0,35	0,58

Com base nessas informações, avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmações a seguir:

- I - O estudo de estabilidade apresentado pode, por si só, respaldar o pedido de prazo de validade de 24 meses para acondicionamento em temperatura ambiente.
- II - O estudo de estabilidade acelerada está aprovado, uma vez que o teor do IFA e das substâncias relacionadas se mantém dentro dos limites especificados.
- III - O estudo de estabilidade acelerada está reprovado e o de longa duração está aprovado até a frequência de 12 meses.
- IV - Considerando o contexto histórico do desenvolvimento, blísteres formados com os materiais PVC âmbar ou policlorotrifluoretileno branco opaco (PCTFE) e selados com lâmina de alumínio 0,20 mm são boas alternativas para obter melhores resultados de estabilidade deste medicamento.
- V - Considerando o contexto histórico do desenvolvimento, o material multicamada cloreto de polivinila/polietileno/cloreto de polivinilideno (PVC/PE/PVdC), é uma boa alternativa para obter melhores resultados de estabilidade deste medicamento.
- VI - Considerando o contexto histórico do desenvolvimento, o material multicamada contendo poliamida orientada, alumínio e PVC (OPA/ALU/PVC) selado com lâmina de alumínio é uma boa alternativa para obter melhores resultados de estabilidade deste medicamento.
- VII - Considerando a compatibilidade dos materiais de embalagem primária alternativos e a capacidade industrial instalada, os blísteres de PVC/PE/PVdC são mais adequados. Os blísteres de OPA/ALU/PVC requerem investimentos industriais.

A ordem correta, de cima para baixo, é:

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

23. Sobre a técnica de difração de raios X para a caracterização de fármacos é INCORRETO afirmar que:

- (A) a disposição desordenada de átomos, típica de fármacos amorfos, faz com que o padrão de difração de raios X destes compostos se apresente na forma de um halo típico de difração de raios X.
- (B) quando um feixe de raios X incide sobre uma amostra de policristais, os elétrons da amostra promovem a dispersão aleatória deste feixe, que incide sobre o detector e tem os sinais convertidos na representação gráfica de um padrão de difração.
- (C) a disposição ordenada de átomos presentes em um material sólido cristalino faz com que estes se organizem em planos cristalinos separados entre si por uma distância interplanar da mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios X. Esse fenômeno permite que ocorra a difração dos raios X que incidem sobre a amostra analisada.
- (D) para a determinação da estrutura cristalina de sólidos, geralmente são empregados monocristais, embora amostras de policristais também possam ser empregadas para estudos microestruturais em fármacos.
- (E) na difração de raios X por pó o resultado é representado como um padrão de difração com uma série de reflexões, as quais são identificadas pelo ângulo 2-theta. Desta forma, estruturas cristalinas de uma mesma substância podem ser identificadas inequivocadamente por esta técnica.

24. A técnica de cromatografia em camada delgada pode ser utilizada para a identificação de fármacos e de suas substâncias relacionadas. Sobre essa técnica, avalie se são verdadeiras (V) ou falsas (F) as afirmações a seguir:

- I- o princípio da análise de cromatografia em camada delgada baseia-se no fato de que as moléculas sob investigação são transportadas pela fase móvel e se movem através da fase estacionária em taxas variáveis.
- II- quanto menor for a afinidade da molécula sob investigação com a fase estacionária, maior será o seu deslocamento na placa cromatográfica.
- III- quanto maior for a afinidade da molécula sob investigação com a fase estacionária, maior será o seu deslocamento na placa cromatográfica.
- IV- a cromatografia de camada delgada é empregada apenas para análises qualitativas de fármacos e de suas substâncias relacionadas. Uma vez que as moléculas de interesse permanecem aderidas à fase estacionária, sua quantificação não é possível.

A ordem correta, de cima para baixo, é:

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

25. Um determinado medicamento, cujo insumo farmacêutico ativo é classificado como classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, está em redesenvolvimento tecnológico para atingir melhorias em seu perfil de dissolução. A estratégia da alteração pós-registro é a alteração da rota produtiva, alterando o processo de compressão direta para granulação úmida em granulador de alto cisalhamento com secagem em leito fluidizado. Considerando a natureza desta alteração pós-registro, são requisitos para a mudança os abaixo relacionados, EXCETO:

- (A) perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente aprovada e a proposta.
- (B) relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do medicamento apresentado no momento do peticionamento da alteração adicionado dos resultados dos 2 (dois) primeiros lotes do fabricados após a implementação da mudança.
- (C) protocolo de validação de processo.
- (D) relatório técnico de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.
- (E) relatórios de qualificação dos equipamentos utilizados na fabricação do medicamento.

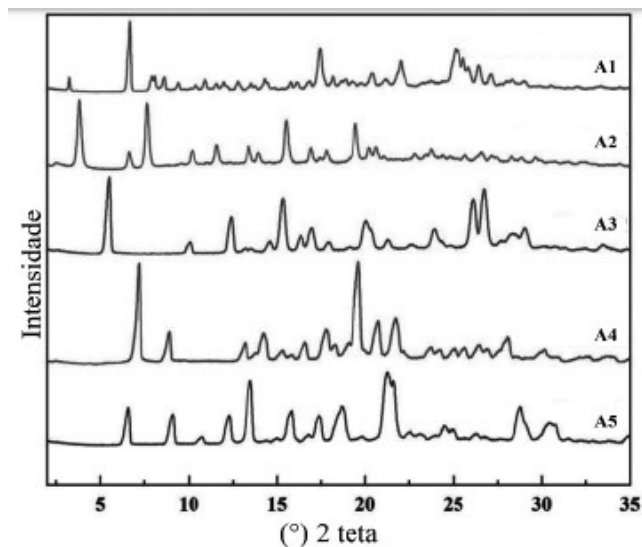
26. Durante o processo de fabricação de comprimidos, é possível observar alterações físicas no estado sólido do fármaco. Essas modificações induzidas por processo podem resultar de diversas interações e condições durante as etapas de produção, desde a mistura dos componentes até a obtenção do comprimido final. Sobre alterações físicas induzidas por processo, é correto afirmar que:

- (A) o polimorfismo é um atributo de qualidade exclusivo do estado sólido da matéria. Portanto, para todas as formas farmacêuticas líquidas o polimorfismo do insumo farmacêutico é um atributo de qualidade não crítico.
- (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 mais estáveis que seus correspondentes anidros e, eventualmente, pode haver prejuízos para a solubilidade desta forma hidratada.
- (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) quando um medicamento possui uma alteração de fase cristalina associada a seu processo produtivo e esta transição é não clinicamente relevante, este atributo de qualidade torna-se um atributo crítico de qualidade. Neste caso, faz-se necessária uma estratégia de controle para o monitoramento da transição de polimorfismo pretendida pelo processo e da sua manutenção no prazo de validade do medicamento.

27. O estudo de degradação forçada permite a geração de produtos de degradação através da exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse. Sobre esse estudo é correto afirmar que:

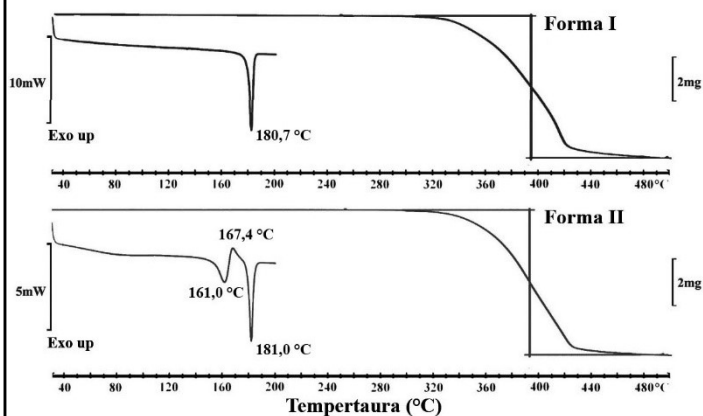
- (A) deve ser refeito e reapresentado quando forem solicitadas alterações ou inclusões na rota de síntese do insumo farmacêutico ativo.
- (B) para medicamentos que apresentem diferentes concentrações, o estudo pode ser realizado em uma única concentração.
- (C) deve ser conduzido em três lotes, em escala laboratorial, piloto ou industrial do medicamento.
- (D) os resultados dos ensaios servirão de suporte para a validação da metodologia analítica para teor, que envolve a avaliação da seletividade, linearidade, exatidão, precisão e limite de detecção.
- (E) a verificação da pureza cromatográfica do pico do insumo farmacêutico ativo no medicamento não é necessária.

28. 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 5 amostras analisadas são formas sólidas anidras do IFA.
- (B) as 5 amostras analisadas são formas cristalinas do IFA.
- (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.

29. 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 a figura, pode-se afirmar que:



- (A) a forma I apresenta um evento endotérmico a 180,7°C, característico de fusão, observado na curva de TGA e não apresenta perda de massa observada na curva de DSC.
- (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 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) as curvas de DSC indicam que a forma II apresenta uma temperatura de fusão de 161,0°C e, em seguida, a 167,4°C ocorre a cristalização na forma I que funde a 181,0°C.

30. 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 – A utilização de água como meio de dissolução é recomendada especialmente para fármacos que se dissolvam de maneira dependente do pH do meio.
- II - O volume do meio de dissolução empregado depende, em grande parte, da solubilidade do fármaco e da capacidade em manter a condição sink.
- III - A determinação do poder discriminativo do método de dissolução pode ser realizada por meio da avaliação de lotes produzidos com alterações deliberadas dos atributos farmacêuticos.

As afirmativas I, II e III são respectivamente:

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

31. Em relação à técnica de medição do tamanho de partícula de insumos farmacêuticos por difração laser, NÃO é correto afirmar que:

- (A) a técnica permite distinguir entre a dispersão por partículas únicas e a dispersão por clusters de partículas primárias (aglomerados ou agregados).
- (B) a técnica assume partículas esféricas em seu modelo óptico.
- (C) a distribuição do tamanho das partículas resultante pode ser diferente da obtida por outros métodos, como sedimentação e tamisação.
- (D) o desenvolvimento do método envolve a seleção do modelo óptico apropriado, sendo o modelo de Fraunhofer e a teoria de Mie os mais usados.
- (E) para a validação do método, ao invés da avaliação da linearidade, deve-se avaliar a faixa de concentração da amostra dentro da qual o resultado das medições não varia significativamente.

32. 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 quantitativas.
- (B) diferenças entre o espectro de infravermelho de uma amostra e de um padrão de referência não podem ser observadas quando há diferenças no estado sólido dos materiais.
- (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) na análise por espectroscopia de infravermelho com reflexão total atenuada, a amostra sólida ou líquida fica intimamente em contato com um elemento de reflexão interna, sem necessidade de preparo adicional de amostra.
- (E) experimentos de difração de raios X podem ser usados para análise quantitativa de fases em uma mistura de sólidos amorfos.

33. Foi realizado o desenvolvimento de um método para análise de tamanho de partícula de um insumo farmacêutico ativo por difração laser utilizando dispersão por via úmida. Com as mesmas condições do método, quando analisadas amostras de matérias-primas do insumo, foi observada uma alta variabilidade nos resultados. Com isso, foi necessária uma otimização do método. Para essa otimização podem ser considerados os seguintes fatores, como possíveis fontes de variabilidade:

- I – Meio dispersante.
- II – Concentração da amostra.
- III – Pureza química do padrão de referência.
- IV – Faixa de obscuração.

Das afirmativas acima:

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

34. São diversos os tipos de embalagem primária com aplicações próprias para as características de um medicamento. Considere o desenvolvimento de um medicamento antimicrobiano a partir de uma molécula susceptível à hidrólise e à degradação fotolítica e sugira o material de embalagem mais adequado para esta situação:

- (A) envelope de polietileno de baixa densidade.
- (B) envelope de papel farmacêutico.
- (C) frascos de polietileno de alta densidade.
- (D) blisters de cloreto de polivinila/polietileno/cloreto de polivinilideno.
- (E) envelopes de alumínio laminado com polietileno de baixa densidade.

35. Foi iniciado o desenvolvimento de um medicamento na forma farmacêutica comprimidos contendo um insumo farmacêutico ativo na forma sólida monoidratada. A literatura científica apresentava evidências de possíveis transições de fase do monodrato e, com isso, foi iniciado um estudo para avaliar a estabilidade do estado sólido do insumo em condições de estresse (70 °C por 2 dias) e para avaliar o papel desempenhado pela formulação e pela embalagem na estabilidade do medicamento. Houve alteração total da estrutura cristalina do monodrato para o sólido amorfo na matéria-prima e nos comprimidos armazenados fora da embalagem primária. Os comprimidos mantidos na embalagem primária durante todo o tempo permaneceram com a estrutura cristalina do monodrato não alterada. Sobre o estudo em questão, pode-se afirmar que:

- (A) na análise de difração de raios X de pó da matéria-prima após a exposição ao calor, devem ser observados picos bem definidos no padrão de difração, porém, em ângulos maiores.
- (B) a calorimetria diferencial exploratória modulada é uma técnica adequada para avaliação do sólido amorfo, obtido após a transição de fase, permitindo a avaliação e a separação de eventos de capacidade térmica, como a transição vítrea, dos eventos cinéticos, como a recuperação entálpica.
- (C) a seleção cuidadosa dos excipientes da formulação foi suficiente para garantir a estabilidade do estado sólido no produto.
- (D) a difração de raios X de pó com variação de temperatura é uma técnica adequada para avaliação da transição de fase, pois o aquecimento da amostra em análise reduz o alargamento e a sobreposição de reflexões com ângulos de difração semelhantes, especialmente quando a estrutura tem uma célula unitária grande ou baixa simetria.
- (E) na análise por termogravimetria acoplada à espectroscopia na região do infravermelho dos comprimidos mantidos na embalagem primária não devem ser observados espectros de infravermelho de qualquer substância durante o aquecimento da amostra em análise até após a temperatura de degradação do insumo.

36. 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 – Não é permitido que a empresa solicite o registro de um medicamento em mais de um material de embalagem primária. Quando mais de uma embalagem primária for estudada no desenvolvimento, apenas a de maior proteção deve ser selecionada.
- 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) F, F, V e V.
- (D) F, F, F e V.
- (E) F, V, F e F.

37. O teste de adequação do sistema (SST) é usado para verificar se o sistema de medição e as operações analíticas associadas ao procedimento analítico são adequados para a finalidade pretendida durante o período de análise e permitem a detecção de desempenho inaceitável. Observe as afirmativas a seguir em relação ao SST para métodos analíticos.

- I – O SST não depende do tipo do procedimento analítico.
- II – Os componentes do SST devem ser selecionados com base em avaliação de riscos bem como o conhecimento e a compreensão dos dados de desenvolvimento analítico.
- III – O número de pratos teóricos, a relação sinal-ruído e o fator de simetria podem ser usados como parâmetros de SST para métodos por cromatografia líquida de alta eficiência.
- IV – Nenhuma análise de amostra é aceitável, a menos que a adequação do sistema tenha sido demonstrada.
- V – Para métodos de teor por cromatografia líquida de alta eficiência, quando um requisito de desvio padrão relativo é especificado igual ou inferior a 2,0%, o cálculo deve ser baseado em dados de três injeções replicadas do analito, conforme requisitos farmacopeicos.

Das afirmativas acima:

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

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 cobalto ($\lambda=1,7890 \text{ \AA}$), no do fabricante B em 5,5°, 7,4°, 12,6° 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 cobre ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$). Considerando o exposto, observe as afirmativas abaixo:

- I – Os IFAs dos fabricantes A e B apresentam a mesma forma sólida.
- II – Considerando a informação do DIFA que os IFAs são hidratados, os fabricantes B e C podem apresentar diferentes graus de hidratação ou são polimorfos do hidrato de mesma estequiometria.
- III – A titulação Karl-Fisher permite a diferenciação da água de superfície e da água incorporada na estrutura cristalina do hidrato, auxiliando na seleção da forma sólida para o desenvolvimento do produto.
- IV – Considerando a informação do DIFA que os IFAs são hidratados, 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 e uma distribuição de tamanho de partícula indesejada.
- VI – Nos casos de as diferenças nas formas sólidas apresentarem impacto no desempenho do produto, é importante monitorar possíveis interconversões durante o prazo de validade, por meio de técnicas capazes de discriminar formas cristalinas diferentes, tais como calorimetria diferencial exploratória, difração de raios X de pó e cromatografia líquida de alta eficiência.

Das afirmativas acima:

- (A) apenas I e IV estão corretas.
- (B) apenas II e V estão corretas.
- (C) apenas III, V e VI estão corretas.
- (D) apenas II, III, V e VI 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 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 pá com rotação de 75 rpm, amostragem de 10 mL com coleta manual e sem reposição de meio e com a quantificação por espectroscopia no ultravioleta-visível. Diferentes formulações foram avaliadas e todas apresentaram semelhança no perfil de dissolução entre si e semelhança com o produto de referência no teste de perfil comparativo. Porém, após reprovação no estudo de bioequivalência, uma das estratégias da empresa foi reavaliar o método de dissolução empregado para então redesenvolver o produto. Sobre o método de dissolução, pode-se afirmar que:

- (A) por ter sido utilizado um método farmacopeico, não há necessidade de avaliar o poder discriminativo do método e sua adequabilidade para o produto em estudo durante o desenvolvimento da formulação.
- (B) deve-se melhorar o poder discriminativo do método, sendo uma estratégia alterar parâmetros do método para favorecer a dispersão e o molhamento das partículas.
- (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) durante a reavaliação do método de dissolução, diferentes concentrações do tensoativo devem ser investigadas para identificar a menor concentração necessária para atingir a condição sink e garantir o poder discriminativo.

40. Foi realizado o desenvolvimento de um gel para aplicação na pele para viabilizar um medicamento adequado para o tratamento da leishmaniose cutânea, 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 na composição dos excipientes, e não na comparação das características de desempenho.
- II – O QTPP pode incluir características do produto em questão, como uso pretendido, via de administração e teor, assim como características de desempenho para os métodos analíticos utilizados, como precisão e exatidão.
- III – O pH e a viscosidade podem ser considerados no QTPP do produto, podendo incluir no perfil alvo qualquer característica que será idealmente alcançada para garantir a qualidade do medicamento.
- IV – Todas as características listadas no QTPP para o produto são definidas como os atributos críticos de qualidade (CQAs).
- V – A elaboração do QTPP deve ser baseada nas características de qualidade do produto, favorecendo o desenvolvimento do medicamento com padrões de qualidade centrados no paciente.

Das afirmativas acima:

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

Prova Discursiva

QUESTÃO

Um produto farmacêutico para o tratamento da malária foi desenvolvido pela abordagem de Quality by Design. Tal produto continha um insumo farmacêutico ativo (IFA) que apresenta as seguintes características físico-químicas: baixa solubilidade aquosa (classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica), pK_a de 2,5, altamente susceptível à hidrólise no estado sólido e dois polimorfos relatados na literatura. O perfil analítico alvo do produto (QTPP) foi construído considerando-se a estratégia de registro como medicamento genérico e apresentava as seguintes características de qualidade, com os respectivos alvos: forma farmacêutica comprimidos de liberação imediata, dose de 100 mg, identificação sendo positiva para o IFA, teor entre 90% e 110%, qualquer substância relacionada até 0,2%, perfil de dissolução semelhante ao produto de referência, embalagem primária blíster de PVC selado com alumínio, entre outras.

Sobre o caso apresentado, redija um texto, com o mínimo de 50 linhas e o máximo de 150 linhas, respondendo aos questionamentos a seguir.

- a) Considerando-se que o IFA apresenta polimorfismo, indique quais seriam as estratégias para a seleção da forma sólida e explique se é possível registrar um medicamento genérico contendo um IFA com um diferente polimorfo do medicamento de referência.
- b) Para o desenvolvimento do método de dissolução foram avaliados diversos parâmetros, como aparato, meio e rotação, para possibilitar a seleção das condições do ensaio e estabelecimento da especificação. Explique se o desenvolvimento do método de dissolução pode ser realizado com base no medicamento de referência.
- c) Sobre a embalagem primária descrita no QTPP, disserte sobre o alvo definido (blíster de PVC selado com alumínio) e apresente outros possíveis materiais para composição do blister, considerando o produto em questão, apresentando vantagens ou desvantagens em relação ao alvo descrito.

RASCUNHO

RASCUNHO

RASCUNHO

RASCUNHO

RASCUNHO

