

Renata Oliveira Fagundes

Implantação do guia ICH Q8(R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade

Rio de Janeiro

2012

Renata Oliveira Fagundes

**Implantação do Guia ICH Q8(R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob
uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos / FIOCRUZ).

Orientador: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Colaboradora: MSc. Valéria Sant'Anna Dantas Esteves

Rio de Janeiro

2012

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

F151i

Fagundes, Renata Oliveira

Implantação do guia ICH Q8(R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade / Renata Oliveira Fagundes. – Rio de Janeiro, 2012.

xvii, 124 f. : il; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha.
Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2012.

Bibliografia: f. 114-124

1. ICH Q8(R2) 2. Desenvolvimento Farmacêutico 3. Tecnologia Analítica de Processos 4. Gerenciamento de Risco I. Título.

CDD 658.4013

Renata Oliveira Fagundes

**Implantação do Guia ICH Q8(R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob
uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos / FIOCRUZ)

Aprovada em _____ de _____ de 2012.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha
Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos / FIOCRUZ)
Presidente da banca

Prof^a. Dr^a. Tereza Cristina dos Santos
Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos / FIOCRUZ)

Prof. Dr. José Carlos Costa da Silva Pinto
COPPE / UFRJ

Prof. Dr. Fernando Medina
Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos / FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus amados filhos, Leticia e Renan, que, na inocência de sua infância, me ensinam sabiamente as prioridades da vida.

E aos meus saudosos pais, Sueli e Alberto, que tiveram como objetivo de vida me deixar educação como herança, a qual dedicação serei eternamente grata.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus todo-poderoso pela vida que me concedeu e por nunca deixar de iluminar minha trajetória.

À minha linda família e queridos amigos por todo seu amor.

À Dra. Marcia Coronha, Vice-diretora de Ensino, Pesquisa e Inovação, à Dra. Sandra Aurora Rodrigues, Coordenadora da Rede de Medicamentos e Bioinseticidas, e aos amigos do Escritório de Projetos muito obrigada pela compreensão e companheirismo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Helvécio Rocha por sua colaboração e dedicação.

Em especial à Valéria Esteves, muito obrigada por sua amizade.

Às pessoas que Deus colocou em meu caminho...

Feliz o homem que encontrou a sabedoria e alcançou o entendimento, porque a sabedoria vale mais do que a prata, e dá mais lucro que o ouro. Ela é mais valiosa do que as pérolas e não existe objeto precioso que se iguale a ela.

Provérbios 3:13-15

RESUMO

FAGUNDES, Renata Oliveira. *Implantação do guia ICH Q8(R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade*. 124f. Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

Esta dissertação avalia o impacto da aplicação do princípio de *Quality by Design* (QbD) apresentado no Guia ICH Q8(R2) “Desenvolvimento Farmacêutico” sobre a qualidade do processo de desenvolvimento e de produção de novos medicamentos de Farmanguinhos.

O objetivo do desenvolvimento farmacêutico é projetar um produto de qualidade cujo processo de fabricação permita, de forma consistente, alcançar o desempenho pretendido com reprodutibilidade e confiabilidade. As informações e os conhecimentos adquiridos a partir de estudos de desenvolvimento farmacêutico e da experiência de fabricação podem servir de base para o gerenciamento de riscos de qualidade, bem como fornecem uma compreensão científica para subsidiar a definição do espaço do projeto, das especificações e dos controles de fabricação. As recomendações do Guia ICH Q8(R2) permitem sistematizar o conhecimento adquirido a partir da aplicação de métodos científicos e do gerenciamento de risco ao desenvolvimento de um produto e seu processo de fabricação.

A compreensão dos fatores associados ao desempenho do produto, que deve ser demonstrada pela empresa a fim de embasar e viabilizar a flexibilização dos critérios regulatórios, pode ser adquirida pela aplicação da Tecnologia Analítica de Processo (PAT). O guia da *Food and Drug Administration* (FDA) referente à PAT destina-se a apoiar a inovação e a eficiência no desenvolvimento, fabricação e garantia de qualidade de produtos farmacêuticos. Sua estrutura é baseada na compreensão do processo para facilitar a inovação e as decisões regulatórias da indústria e da autoridade sanitária.

A indústria farmacêutica brasileira vem se esforçando para estabelecer sistemas de qualidade robustos, baseados em conhecimentos científicos e nos princípios da análise e gerenciamento de riscos. Para Farmanguinhos, a implantação do Guia ICH Q8(R2) poderá trazer diversos benefícios, incluindo a melhoria na eficiência do processo de desenvolvimento e um significativo ganho de qualidade, com minimização dos riscos. Além disso, proporcionará uma estratégia para aumentar o conhecimento e a compreensão de seus produtos e processos de fabricação, e introduzirá práticas e conceitos oriundos da normatização global mais recente, facilitando a consolidação do Instituto como centro de referência em pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção de fármacos e medicamentos.

Pela avaliação feita, apesar do processo de desenvolvimento farmacêutico de Farmanguinhos se encontrar num nível de maturidade inicial, há um esforço da equipe técnica multidisciplinar em buscar a aderência de suas atividades e da estrutura de documentação às diretrizes do Guia ICH Q8(R2).

É apresentada uma proposta de procedimento para utilização dos princípios do QbD e da PAT no Instituto, a qual, se introduzida, em alguma extensão, na rotina de trabalho da Unidade, trará um ganho tecnológico e de qualidade, bem como um incremento na celeridade de possíveis alterações pós-registro que se façam necessárias no futuro.

Palavras-chave: ICH Q8(R2). Desenvolvimento farmacêutico. Tecnologia Analítica de Processo. Gerenciamento de risco.

ABSTRACT

FAGUNDES, Renata Oliveira. *ICH Q8(R2) Guideline implementation: product development process under scientific and risk management approaches*. 124f. Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

This work evaluates the impact of the application of the principle of Quality by Design (QbD) presented in the ICH Guideline Q8(R2) "Pharmaceutical Development" on the quality of the development process and production of new drugs of Farmanguinhos.

The goal of pharmaceutical development is designing a quality product whose manufacturing process to consistently achieve the desired performance with reproducibility and reliability. The information and knowledge gained from studies of pharmaceutical development and manufacturing experience can serve as a basis for the risk management of quality, as well as provide a scientific understanding to subsidize the design space definition, specifications and manufacturing controls. The recommendations of the ICH Guideline Q8(R2) enable to systematize the knowledge acquired from the application of scientific methods and risk management to the development of a product and its manufacturing process.

Understanding of the factors associated with the performance of the product, which must be demonstrated by the company in order to support and enable flexible regulatory criteria, can be acquired by application of Process Analytical Technology (PAT). The Food and Drug Administration (FDA) guideline for the PAT is intended to support innovation and efficiency in the development, manufacturing and quality assurance of pharmaceuticals. Its structure is based on the understanding of the process in order to facilitate innovation and industry regulatory decisions and health authority.

The Brazilian pharmaceutical industry has been trying hard to establish robust quality systems, based on scientific knowledge and the principles of risk analysis and management. For Farmanguinhos, implementation of ICH Q8(R2) can bring several benefits, including improving the efficiency of the development process and a significant gain in quality, with minimization of risks. In addition, it will provide a strategy to increase the knowledge and understanding of their products and manufacturing processes, and introduce practices and concepts from the latest global standardization, facilitating the consolidation of the Institute as the center of reference in research, technological development and production of drugs and medicines.

An evaluation was made, and it was possible to conclude there is a multidisciplinary technical team effort in seeking the grip of its activities and structure documentation guide ICH Guidelines Q8(R2), despite the pharmaceutical development process of Farmanguinhos is in initial maturity level.

A procedural proposal for use of QbD and PAT principles at the Institute is presented. If it is introduced, in some extent, in the routine work of the Unit, it will bring a technological and quality gain, as well as an increase in the speed of possible post-registration changes that may be required in the future.

Keywords: ICH Q8(R2). Pharmaceutical development. Process Analytical Technology. Risk management.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Árvore de decisão 1: Estabelece critérios de aceitação para especificação de impureza em um fármaco novo	99
Figura 2 -	Árvore de decisão 2: Estabelece critérios de aceitação de um produto de degradação em um medicamento novo	100
Figura 3 -	Árvore de decisão 3: Estabelece critérios de aceitação de distribuição do tamanho de partícula em um fármaco novo	101
Figura 4 -	Árvore de decisão 4: Investigação da necessidade de definir critérios de aceitação para polimorfismo em fármacos e medicamentos	102
Figura 5 -	Árvore de decisão 4: Investigação da necessidade de definir critérios de aceitação para polimorfismo em fármacos e medicamentos (continuação)	103
Figura 6 -	Árvore de decisão 5: Estabelecer identificação, doseamento e procedimentos para impurezas enantiométricas para quiralidade em fármacos e medicamentos novos	104
Figura 7 -	Árvore de decisão 6: Atributos de qualidade microbiológica da substância ativa e excipientes	105
Figura 8 -	Árvore de decisão 7: Definição de critérios de aceitação para a dissolução de medicamentos	106
Figura 9 -	Árvore de decisão 7: Definição de critérios de aceitação para a dissolução de medicamentos (continuação)	107
Figura 10 -	Árvore de decisão 7: Definição de critérios de aceitação para a dissolução de medicamentos (continuação)	108

Figura 11 -	Árvore de decisão 8: Atributos de qualidade microbiológica de medicamentos não-estéreis	109
-------------	---	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparativo entre o estado atual e o futuro desejado para a fabricação farmacêutica	36
Tabela 2 -	Comparação entre o DMF fornecido pelas empresas farmoquímicas “A”, “B” e “C” e diretrizes do ICH	54
Tabela 3 -	Comparação dos excipientes utilizados na formulação do produto Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos fabricado por Farmanguinhos x Formulação do produto Stocrin® fabricado pela empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.	63
Tabela 4 -	Diferenças entre as indústrias de genéricos e inovadoras	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIFINA	Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> (Insumo Farmacêutico Ativo)
BPFcC	Boas Práticas de Fabricação e Controle
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDT	Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico
CLAE	Cromatografia a líquido de alta eficiência
CLSM	Microscopia de varredura confocal a <i>laser</i>
CNVB	Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência
CQA	<i>Critical Quality Attribute</i> (Atributo crítico de qualidade)
CTD	<i>Common Technical Document</i> (Documento Técnico Comum)
CTM	Complexo Tecnológico de Medicamentos
CVST	Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos
DINTER	Programa de Doutorado Interinstitucional
DMF	<i>Drug Master File</i> (Arquivo Mestre do Fármaco)
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i> (iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas)
DoE	<i>Statistical design of experiments</i> (Desenho estatístico de experimentos)
DS	<i>Design space</i> (espaço ou área de projeto)
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetria exploratória diferencial)
DRX	<i>X-Ray Diffraction</i> (Difração de raios X).
EUA	Estados Unidos da América
Farmanguinhos	Instituto de Tecnologia em Fármacos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMECA	<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i> (Análise de Modo de Falha, Efeitos e Criticidade)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)

ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> (Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano)
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
LD-PSA	<i>Laser Diffractometry - Particle Size Analysis</i> (Análise de tamanho de partícula por difração a <i>laser</i>)
LDVA	Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica
LSS	Lauril sulfato de sódio
MINTER	Programa de Mestrado Interinstitucional
MS	Ministério da Saúde
MSD	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
NIR	<i>Near Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Infravermelho Próximo)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAC	Programa de Aceleração do Crescimento
PAT	<i>Process Analytical Technology</i> (Tecnologia Analítica de Processo)
PDTIS	Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para Saúde
PN DST/AIDS	Programa Nacional de Prevenção, Controle e Tratamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
PTPP	<i>Pharmaceutical Target Product Profile</i> (Perfil Farmacêutico do Produto Alvo)
Q8(R2)	Guia tripartite harmonizado pela ICH sobre Desenvolvimento Farmacêutico, segunda revisão.
Q9	Guia tripartite harmonizado pela ICH sobre Gerenciamento de Risco de Qualidade
QbD	<i>Quality by Design</i>
QbT	<i>Quality by Testing</i>
QTPP	<i>Quality target product profile</i> (Perfil de Qualidade do Produto Alvo)
rpm	Rotações por minuto
SCB	Sistema de classificação biofarmacêutica
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SINEB	Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalencia
SQR	Substância Química de Referência
SUS	Sistema Único de Saúde
UV	<i>Ultraviolet</i> (Espectroscopia de ultravioleta)
VDEPI	Vice-Diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	18
Justificativa técnico-científica	19
Definição do problema	21
Objetivos.....	22
Objetivo Geral	22
Objetivos Específicos	22
1. REVISÃO DA LITERATURA	23
1.1. Políticas públicas de saúde.....	23
1.2. O Instituto de Tecnologia em Fármacos da Fundação Oswaldo Cruz.....	25
1.3. ICH Q8(R2): Desenvolvimento Farmacêutico.....	26
1.4. Tecnologia Analítica de Processo	34
1.5. Legislação brasileira sobre desenvolvimento e registro de produtos.....	39
1.5.1. Insumos farmacêuticos ativos	39
1.5.2. Pesquisa Clínica	40
1.5.3. Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência.....	40
1.5.4. Lote-piloto	41
1.5.5. Estabilidade	42
1.6. Documentação técnica do desenvolvimento farmacêutico	42
2. METODOLOGIA	44
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
3.1. Desenvolvimento de produtos e inovação tecnológica em Farmanguinhos	46
3.2. Análise do processo de desenvolvimento de um produto de Farmanguinhos	47
3.2.1. O desenvolvimento do medicamento Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos à luz do guia ICH Q8(R2) e de seus conceitos técnico-científicos	50
3.2.1.1. Componentes do medicamento	52
a) Substância ativa	52
b) Excipientes.....	63
3.2.1.2. Desenvolvimento da formulação	64
a) Aspectos gerais	64
b) Excessos de substância ativa	73
c) Propriedades físico-químicas e biológicas.....	73

3.2.1.3.	Desenvolvimento do processo de fabricação.....	73
a)	Granulação via úmida.....	75
b)	Secagem em leito fluidizado.....	76
c)	Calibração em moinho.....	76
d)	Mistura.....	77
e)	Compressão.....	79
f)	Revestimento.....	80
3.2.1.4.	Sistema de embalagem.....	81
3.2.1.5.	Atributos microbiológicos.....	82
3.2.1.6.	Compatibilidade.....	83
3.3.	Implantação de sistemas com abordagem PAT e QbD.....	83
3.3.1.	Requisitos da PAT.....	83
3.3.1.1.	Princípios e Ferramentas.....	85
a)	Ferramentas multivariadas para projeto, aquisição de dados e análise.....	86
b)	Analisadores de processo.....	87
c)	Ferramentas de controle de processo.....	88
d)	Ferramentas de melhoria contínua e gestão do conhecimento.....	89
3.3.2.	Abordagens para o desenvolvimento farmacêutico conforme o guia ICH Q8(R2) ...	90
3.4.	Implantação de abordagens PAT e QbD em Farmanguinhos.....	91
3.4.1.	Proposta de procedimento para utilização dos princípios do QbD e da PAT no processo de desenvolvimento farmacêutico de Farmanguinhos.....	94
3.4.1.1.	Procedimento geral.....	94
a)	Abordagens para o Desenvolvimento Farmacêutico.....	94
b)	Apresentação do Desenvolvimento Farmacêutica e informações relacionadas no formato de Documento Técnico Comum (CTD).....	95
c)	Árvores de decisão.....	97
3.4.1.2.	Comentários finais da implantação do sistema em Farmanguinhos.....	110
4.	CONCLUSÃO.....	112
5.	PERSPECTIVAS.....	113
6.	REFERÊNCIAS.....	114

INTRODUÇÃO

O objetivo do desenvolvimento farmacêutico é projetar um produto de qualidade cujo processo de fabricação permita, de forma consistente, alcançar o desempenho pretendido com reprodutibilidade e confiabilidade. As informações e os conhecimentos adquiridos a partir de estudos de desenvolvimento farmacêutico e da experiência de fabricação fornecem uma compreensão científica para subsidiar a definição do espaço ou área do projeto (*design space - DS*)ⁱ, das especificações e dos controles de fabricação.

As recomendações existentes no Guia Q8 da *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), intitulado “Desenvolvimento Farmacêutico”, permitem sistematizar o conhecimento adquirido a partir da aplicação de métodos científicos e do gerenciamento de risco ao desenvolvimento de um produto e seu processo de fabricação.

O gerenciamento de risco é detalhado em outro documento da ICH, o Guia Q9 – “Gerenciamento de Risco de Qualidade” –, e é definido como um processo para identificação, avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos relacionados à qualidade do medicamento ao longo de seu ciclo de vida.¹

Originalmente, o Guia Q8 destinava-se à aplicação na área de marketing, podendo ser atualizado para suportar novos conhecimentos adquiridos ao longo do ciclo de vida de um produto. Em sua atual revisão, o Q8(R2), destina-se a fornecer uma compreensão global do produto e de seu processo de fabricação para revisores e auditores. Além disso, indica áreas onde a demonstração de uma maior compreensão das ciências farmacêuticas e de produção podem criar uma base para abordagens regulatórias flexíveis, onde o grau de flexibilidade está diretamente associado ao nível de conhecimentos científicos relevantes fornecidos.²

O presente trabalho visa coletar dados do desenvolvimento de um produto de Farmanguinhos e avaliar sua inserção frente à abordagem indicada no ICH Q8 (R2) e como esse guia pode ser abordado pela área de desenvolvimento tecnológico de Farmanguinhos.

ⁱ *Design space* (espaço ou área do projeto) corresponde à combinação multidimensional e à interação de variáveis de entrada (por exemplo, atributos do material) e parâmetros de processo que proporcionam garantia de qualidade do medicamento.

Justificativa técnico-científica

As informações decorrentes de estudos de desenvolvimento farmacêutico podem servir de base para o gerenciamento de riscos de qualidade.

É importante reconhecer que a qualidade não pode ser testada exclusivamente em produtos, ou seja, ela deve estar inserida nestes pelo projeto.³ Alterações na formulação e nos processos de fabricação durante o desenvolvimento e gerenciamento de ciclo de vida do produto devem ser encaradas como uma oportunidade para adquirir conhecimento adicional e estabelecer maior apoio ao espaço de projeto.

Da mesma forma, a inclusão de conhecimentos relevantes adquiridos a partir de experimentos com resultados inesperados pode também ser útil. A área de projeto é proposta pela empresa e está sujeita à apreciação e aprovação regulatória. Trabalhar dentro deste espaço não é considerado uma mudança, mas sair dele sim. E, normalmente, ao sair, há o início de um processo de alteração regulatória pós-aprovação (“alteração pós-registro”).

A documentação de Desenvolvimento Farmacêutico deve descrever o conhecimento determinante de que a forma farmacêutica escolhida e a formulação proposta são adequadas para o uso pretendido. Este dossiê deve incluir informações suficientes para fornecer uma compreensão do desenvolvimento do medicamento e seu processo de fabricação.²

Além disso, a empresa pode optar por realizar estudos de desenvolvimento farmacêutico que conduzam a um melhor conhecimento do desempenho do produto face a um vasto leque de atributos materiais, opções de processamento e parâmetros de processo. A inclusão desta informação fornece uma oportunidade de demonstrar um maior grau de compreensão destes fatores e esse entendimento científico facilita a determinação de um espaço de projeto expandido.

Nestas situações, existem oportunidades para desenvolver abordagens regulatórias mais flexíveis para facilitar, por exemplo:

- decisões regulatórias baseadas em risco (revisões e inspeções);
- melhoria do processo produtivo, dentro do espaço do projeto aprovado descrito no dossiê de registro, sem revisão regulatória adicional;
- redução de submissões pós-registro;
- controle de qualidade em tempo real, levando a uma redução nos testes de liberação do produto acabado.

A compreensão dos fatores associados ao desempenho do produto, que deve ser demonstrada pela empresa a fim de embasar e viabilizar a flexibilização dos critérios regulatórios, pode ser adquirida pela aplicação de, por exemplo, projetos experimentais formais, Tecnologia Analítica de Processo (*Process Analytical Technology* - PAT) e/ou conhecimento prévio. A utilização adequada dos princípios do gerenciamento de risco da qualidade pode ser útil para priorizar estudos de desenvolvimento farmacêutico adicionais de forma a reunir tais conhecimentos.

A *Food and Drug Administration* (FDA) publicou em 2004 a versão final do seu guia referente à PAT.⁴ Como o próprio texto menciona, “o guia discute princípios com o fim de ressaltar oportunidades e processos de desenvolvimento regulatório que encorajem a inovação.” Ou seja, não é mandatário que as empresas reguladas pela FDA implantem os instrumentos expostos no guia, mas elas devem atentar para os possíveis benefícios a serem atingidos por meio do uso de tais ferramentas.

O guia PAT destina-se a apoiar a inovação e a eficiência no desenvolvimento, fabricação e garantia de qualidade de produtos farmacêuticos. Sua estrutura é baseada na compreensão do processo para facilitar a inovação e as decisões regulatórias da indústria e da Agência Reguladora. É estruturado em duas partes: (1) um conjunto de princípios científicos e ferramentas de apoio à inovação e (2) uma estratégia de implementação regulatória que irá apoiar a inovação.⁴

A concepção e a realização destes estudos deve ser coerente com a finalidade científica proposta. Deve-se reconhecer que o nível de conhecimento adquirido, e não o volume de dados, é que fornece a base para a submissão de dossiê estruturado cientificamente e sua avaliação regulatória.

A implantação da abordagem preconizada pelo Guia ICH Q8(R2) traz diversos benefícios, dentre os quais podem ser mencionadas a redução de recolhimentos, não conformidades, custos, volume de documentação, carga regulatória e necessidades referentes à validação de processos. Além disso, há uma melhoria na eficiência do processo de desenvolvimento e um significativo ganho de qualidade, com minimização dos riscos.

Definição do problema

A indústria farmacêutica brasileira, a exemplo do restante do mundo, vem empenhando esforços no sentido de estabelecer sistemas de qualidade robustos, baseados em conhecimentos científicos e nos princípios da análise e gerenciamento de riscos.

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), enquanto Laboratório Farmacêutico Oficial, deve acompanhar o crescente grau de exigência no tocante à qualidade de produtos e processos, bem como a evolução do cenário regulatório – nacional e internacional – dotado de uma velocidade vertiginosa de atualização das normas e a constante busca pela sua harmonização.

Neste sentido, a implantação dos preceitos estabelecidos no Guia ICH Q8(R2) “Desenvolvimento Farmacêutico” proporcionará a Farmanguinhos uma estratégia para aumentar o conhecimento e a compreensão de seus produtos e processos de fabricação, além de promover a introdução de práticas e conceitos oriundos da normatização global mais recente, facilitando a consolidação do Instituto como centro de referência em pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção de fármacos e medicamentos tanto no Brasil quanto no exterior.

Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar o impacto da aplicação do princípio de *Quality by Design* (QbD) apresentado no Guia ICH Q8(R2) “Desenvolvimento Farmacêutico” sobre a qualidade do processo de desenvolvimento e de produção de novos medicamentos de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Objetivos Específicos

- Fazer o diagnóstico do atual processo de desenvolvimento farmacêutico e da respectiva estrutura de documentação de Farmanguinhos.
- Avaliar, por análise retrospectiva do processo de desenvolvimento de um medicamento, a viabilidade de utilização da abordagem QbD e da Tecnologia Analítica de Processo (PAT) para aprimoramento do desenvolvimento tecnológico e da produção de medicamentos pelo Instituto.
- Propor um procedimento geral, com ações gerenciais, ferramentas e atividades, para utilização dos princípios do QbD e da PAT no processo de desenvolvimento farmacêutico da Unidade, de acordo com o guia ICH Q8 e o guia específico da FDA.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Políticas públicas de saúde

Durante a década de 1990 houve uma explosão do déficit comercial na área da saúde que abrangeu medicamentos, fármacos, vacinas, equipamentos e materiais médicos, cujo fator preponderante foi a ausência de robustez da estrutura nacional de inovação em saúde.

Dentre os determinantes desta situação estavam o padrão nacional de desenvolvimento, a fragilidade das indústrias de saúde no País e a desarticulação entre a política industrial e tecnológica e a política de saúde. As principais perdas resultaram na dependência das importações para garantir a disponibilidade de insumos na área da saúde, na ampliação do déficit tecnológico em relação a outros países e no aumento da vulnerabilidade econômica do País.⁵

Diante deste cenário de fragilidade e debilidade da política nacional de saúde, o Ministério da Saúde (MS) lançou em 2008, dentro do Programa de Aceleração do Crescimento (PAC), o “Mais Saúde: Direito de Todos” – conhecido como “PAC Saúde” –, que sinaliza para a vinculação de saúde com desenvolvimento, em duas vertentes.⁶

Por um lado, retoma a discussão da saúde enquanto direito social básico, que depende tanto da organização e do funcionamento do sistema de saúde, quanto das condições gerais de vida associadas ao modelo de desenvolvimento, contemplando a inclusão social, a reversão das iniquidades entre pessoas e regiões, o combate à pobreza, a participação e organização da sociedade. Por outro lado, trata-se de pensar a saúde como parte constitutiva da estratégia de desenvolvimento e como uma frente de expansão para um novo padrão de desenvolvimento comprometido com o bem-estar social.⁷

A saúde contribui tanto para os direitos de cidadania quanto para a geração de investimentos, inovações, renda, emprego e receitas. Com base nesse referencial, o PAC Saúde traz como uma das diretrizes estratégicas que norteiam os Eixos de Intervenção:

“Fortalecer o Complexo Produtivo e de Inovação em Saúde, permitindo associar o aprofundamento dos objetivos do Sistema Único de Saúde com a transformação necessária da estrutura produtiva do País, tornando-a compatível com um novo padrão de consumo em saúde e com novos padrões tecnológicos adequados às necessidades da saúde.”⁶

Por conseguinte, dentre as diretrizes do eixo de intervenção nº 3 do Programa – Complexo Industrial da Saúde – podem ser citadas:

“- Reduzir a vulnerabilidade da política social brasileira mediante o fortalecimento do Complexo Industrial e de Inovação em Saúde, associando o aprofundamento dos objetivos do Sistema Único de Saúde com a transformação necessária da estrutura produtiva e de inovação do País, tornando-a compatível com um novo padrão de consumo em saúde e com novos padrões tecnológicos.

- Aumentar a competitividade em inovações das empresas e dos produtores públicos e privados das indústrias da saúde, tornando-os capazes de enfrentar a concorrência global, promovendo um vigoroso processo de substituição de importações de produtos e insumos em saúde de maior densidade de conhecimento que atendam às necessidades de saúde.”⁶

Neste cenário, a Fundação Oswaldo Cruz ocupa lugar privilegiado na interface das políticas de saúde e de ciência e tecnologia. Assim, o tema do Desenvolvimento Tecnológico e Inovação em Saúde tornou-se prioridade institucional.

A FIOCRUZ, em 2003, lançou o Projeto Inovação em Saúde, com os objetivos de (i) realizar planejamento em médio e longo prazos para a inovação, desenvolvimento e produção de insumos; (ii) gerar subsídios para a formulação e implementação de políticas industriais e de inovação; (iii) identificar nichos competitivos e janelas de oportunidade para capacitar o País no desenvolvimento de insumos de saúde de alto conteúdo tecnológico, e (iv) promover um processo de definição de prioridades no âmbito do Estado, do setor produtivo e da academia.⁵

Em outra iniciativa da Fundação, o lançamento e a expansão de um programa indutor de desenvolvimento tecnológico de insumos em saúde (Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para Saúde - PDTIS) vem estimulando a formulação e execução de projetos e redes de pesquisa voltados para o desenvolvimento de insumos ou produtos passíveis de serem colocados à disposição da população por meio do Sistema Único de Saúde (SUS).⁵

Durante estes últimos anos, houve avanços na implantação de atividades de prospecção para a área de desenvolvimento tecnológico e inovação. No entanto, ainda é preciso avançar mais nesse sentido, tornando essa prática mais sistemática e regular, com mecanismos permanentes de análises de tendência.⁵

Além disso, o desenvolvimento tecnológico na Instituição exige uma infraestrutura adequada e a adoção de novos processos de trabalho, modelos organizacionais e mecanismos de avaliação para instituir uma gestão da inovação, com especial ênfase na aproximação das

atividades de pesquisa e produção, e na consolidação de programas de desenvolvimento tecnológico voltados para esta finalidade.

1.2. O Instituto de Tecnologia em Fármacos da Fundação Oswaldo Cruz

Farmanguinhos originou-se da criação do Serviço de Medicamentos do Departamento Nacional de Endemias Rurais do Ministério da Saúde, em 1956. Em 1960 foi transferido para o campus de Manguinhos, posteriormente ampliando suas instalações.

Em 2004 o Governo Federal adquiriu um novo parque industrial para o Instituto, em Jacarepaguá, com 105.000m² – três vezes maior do que as instalações em Manguinhos –, sendo essa nova Unidade denominada Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM).

Desta forma, o complexo de Farmanguinhos está distribuído na cidade do Rio de Janeiro e possui quatro *campi*, a saber:

(i) Campus I, correspondente ao CTM, localizado em Jacarepaguá à Avenida Comandante Guaranys, nº 447;

(ii) Campus II, localizado em Manguinhos, em uma parte do campus da FIOCRUZ;

(iii) Campus III, ou Mata Atlântica, situado no Pavilhão Agrícola da Colônia Juliano Moreira, na Estrada Rodrigues Caldas, nº 3.400, Jacarepaguá;

(iv) Campus IV, constituído pelo Centro de Referência Professor Hélio Fraga, também em Jacarepaguá, em Curicica, na Estrada de Curicica, nº 2.000.

A Unidade tem como meta ser um centro de referência em pesquisa, tecnologia e produção de medicamentos. Para atingir essa meta, estabeleceu como estratégia a promoção de parcerias com os setores público e privado para a produção de fármacos oriundos de plantas ou síntese química e para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas.

O principal objetivo de Farmanguinhos é produzir, com tecnologia própria, medicamentos com qualidade, segurança e eficácia, para atender aos programas prioritários do Ministério da Saúde, principalmente os programas voltados para doenças endêmicas e de medicamentos de uso contínuo.

Como unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz, o Instituto é responsável pelas seguintes atividades:

(i) fabricação de medicamentos, ou seja, de produtos farmacêuticos de origem sintética;

- (ii) desenvolvimento tecnológico de fármacos e medicamentos;
- (iii) geração e atualização de conhecimento científico;
- (iv) transferência de tecnologia de fármacos e medicamentos, incluindo biofármacos;
- (v) formação e capacitação de pessoal para atuação na indústria farmacêutica;
- (vi) realização de estudos de desenvolvimento e validação analítica, e caracterização de insumos farmacêuticos.⁸

Farmanguinhos, como indústria farmacêutica pública de grande porte, objetiva atender aos programas estratégicos do Ministério da Saúde, cujos medicamentos são distribuídos gratuitamente à população pelo SUS, além de atender demandas dos estados e municípios.

De suas linhas de produção saem, anualmente, mais de dois bilhões de medicamentos, entre comprimidos, cápsulas, líquidos e semissólidos. Sua capacidade média de produção é de aproximadamente 1,3 bilhões de unidades farmacêuticas/ano. Dentre as diversas enfermidades alvo das linhas de pesquisa e produção, destacam-se a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), as doenças negligenciadas (tais como, tuberculose, hanseníase e malária), endemias focais (esquistossomose, por exemplo), doenças oportunistas, além de medicamentos essenciais para o tratamento de hipertensão e diabetes.

O Instituto está inserido na política de controle de preços de medicamentos do Governo Federal, sobretudo com a produção de medicamentos para o combate à SIDA. Essa atuação da Unidade tem permitido a diminuição dos custos dos medicamentos e suprido em grande parte as necessidades dos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Mais recentemente, Farmanguinhos vem ampliando a pesquisa e produção na área de produtos naturais, como a vela de andiroba, de eficácia comprovada como repelente de mosquitos transmissores de malária, dengue e filariose.

Além disso, a Unidade está envolvida em processos de transferência de tecnologia, com parceiros nacionais e internacionais, de medicamentos essenciais à saúde pública.⁸

1.3. ICH Q8(R2): Desenvolvimento Farmacêutico

Os fabricantes de produtos farmacêuticos e biofarmacêuticos enfrentam o aumento do rigor dos requisitos regulatórios, o que exige maior compreensão de seus processos de fabricação e da sua capacidade de avaliação da robustez e confiabilidade.

O modelo atualmente estabelecido é o *Quality by Testing* (QbT), o que limita a variabilidade permitida no que tange às especificações de insumos, parâmetros de processo e produto. Isto acarreta uma ampla discussão, tanto pelos fabricantes quanto pelos órgãos regulatórios, sobre limites de aceitação e aspectos estatísticos. De forma direta e objetiva, uma consequência do emprego desta abordagem é expressa pelo simples fato da FDA ter recebido nos anos 2005 e 2006 mais de 3000 notificações pós-registro.⁹

Além disso, a visão arraigada ao teste torna todos os produtos iguais, independentemente de seu risco intrínseco. Assim, como alerta Yu⁹, pode ser dispensada muita atenção a produtos de baixo risco, diminuindo a disponibilidade de um crivo mais rigoroso com produtos de risco mais elevado.

Assim, o Comitê Gestor da Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), em outubro de 2003, apoiou o desenvolvimento de um novo guia que descreve o conteúdo da Seção 3.2.P.2 "Desenvolvimento Farmacêutico" no Módulo da Qualidade do Documento Técnico Comum (*Common Technical Document - CTD*).¹⁰

Em novembro de 2005, a versão final do documento Q8 "Desenvolvimento Farmacêutico" Parte 1 foi recomendada para aprovação dos órgãos regulatórios da União Européia, do Japão e dos Estados Unidos da América (EUA). O Comitê Gestor autorizou a elaboração da Parte 2, que é um adendo ao ICH Q8, e traz um detalhamento dos conceitos fundamentais definidos na diretriz central.

O Comitê Gestor lançou a segunda revisão do guia ICH Q8 para consulta pública em Yokohama, em novembro de 2008. E finalmente, em agosto de 2009, a versão final – ICH Q8(R2) – foi aprovada.¹

Com isso, a Conferência Internacional de Harmonização, através do guia Q8, busca definir uma nova concepção, baseada não apenas nos testes finais realizados no produto, mas na aplicação dos princípios do *Quality by Design* para o desenvolvimento farmacêutico, consistindo em "uma abordagem sistemática do desenvolvimento, que inicia com objetivos pré-definidos e dá ênfase à compreensão do produto e do processo e ao controle deste, com base na ciência e no gerenciamento de riscos de qualidade".²

O guia ICH Q8 também introduziu o conceito de espaço do projeto (*design space*), que, como anteriormente definido, é a "combinação multidimensional e interação de variáveis de entrada e parâmetros de processo que proporcionam garantia de qualidade do medicamento".²

Essa abordagem vai além ao afirmar que “trabalhar dentro do espaço de projeto não é considerado como uma mudança”, mas que, por sua vez, o “movimento para fora da área do projeto é considerado uma mudança e normalmente inicia um processo de alteração regulatória pós-registro”.²

A criação do espaço do projeto de um processo de fabricação de uma empresa farmacêutica oferece uma oportunidade não só para fazer mudanças, sem aprovação formal dos órgãos reguladores, mas também permite a realização de novos estudos, os quais podem auxiliar na melhoria de um processo de fabricação.

Segundo o guia PAT da FDA, o estado desejável para a regulamentação e a produção farmacêuticas pode ser caracterizado por:

(i) Qualidade e desempenho do produto garantido pelo planejamento de processos de fabricação efetivos e eficientes.

(ii) Especificações de processos e produtos baseadas em uma compreensão mecanística de como a formulação e os fatores de processo afetam o desempenho do produto.

(iii) Garantia da qualidade contínua em tempo real.

(iv) Políticas e procedimentos regulatórios elaborados para acomodar o nível mais atual do conhecimento científico.

(v) Reconhecer abordagens regulatórias baseadas em risco.

(vi) O nível de compreensão científica de como a formulação e o processo de fabricação afetam a qualidade e o desempenho do produto.

(vii) A capacidade de estratégias de controle em processo para prevenir ou mitigar o risco de produzir um produto de qualidade indesejável.⁴

Apesar do guia Q8 dar ênfase a novos produtos e processos, os princípios do QbD também podem ser aplicados a produtos já existentes, como postulado por Potter.¹¹

O termo *Quality by Design* é geralmente usado para se referir à aplicação de uma abordagem científica e de gerenciamento de risco. Os princípios de QbD podem ser aplicados, no caso de produtos já desenvolvidos e disponíveis no mercado (produtos “já existentes”), a:

- fármacos, incluindo moléculas química e biotecnologicamente derivadas;
- operações unitárias individuais dentro do processo de fabricação de fármacos e medicamentos;
- processos completos de fabricação de fármacos e medicamentos.

Existem diferenças fundamentais entre os medicamentos novos e os já existentes. Para estes, podem ser mencionadas como principais características:

(i) Conjunto de dados e uma base de conhecimentos pré-existentes – a fabricação e a experiência comercial oferecem um banco de dados de informação a partir do qual se pode extrair conhecimento sobre o produto.

(ii) Ambiente empresarial estabelecido – existe mais segurança no volume de vendas e na cadeia de suprimentos para apoiar o plano de negócios de um produto existente.

(iii) Estabelecimento do histórico regulatório – uma vez que o produto já está aprovado, há pelo menos um dossiê, que pode ter sido complementado por uma série de alterações pós-registro e/ou variações nos países ou regiões em que o produto é registrado.¹⁰

Portanto, a aplicação da abordagem QbD aos produtos existentes implica em muito menos incerteza para a indústria, desde que o produto já esteja aprovado e comercializado. Além disso, para a maioria das empresas, há mais oportunidades para o progresso de um projeto QbD em algum elemento de um produto existente, pois é provável que o quantitativo de produtos aprovados dentro de uma empresa seja maior que o de produtos novos.

Diante da sua versatilidade, mesmo com as diferenças entre os produtos existentes e novos, o QbD pode ser utilizado no processo de desenvolvimento e de redesenvolvimento de qualquer tipo de medicamento, incluindo genéricos e de venda sem prescrição médica.

A aplicação do QbD em um produto existente requer a integração de aspectos comerciais, técnicos, de qualidade e regulatórios. A vantagem de se trabalhar com um produto não inovador é conhecer sua demanda, bem como o custo dos insumos e a cadeia de suprimentos, além do cenário regulatório inicial. Portanto, é adequado para um projeto iniciar com um caso de negócios de um produto já existente.

A aplicação prática dos conceitos de QbD em produtos existentes começa com uma avaliação do caso para fazer uma mudança de um produto e/ou processo. Essa avaliação determinará se há valor em avançar com o projeto proposto, bem como a extensão em que os princípios QbD serão aplicados.

A estratégia regulatória deve ser considerada na avaliação do caso e pode ser diferente ao se fazer uma alteração usando princípios QbD e uma com o uso da abordagem convencional.

Algumas ferramentas de mudança incluem, mas não estão limitadas, a:

- aumento da compreensão técnica para reduzir a variabilidade no desempenho da cadeia de suprimentos;
- redução do tempo da cadeia de suprimentos;
- resolução de problemas técnicos;
- redução dos testes de maior complexidade;

- redução no número de investigações de desvios;
- redução no custo da qualidade;
- melhoria na produtividade;
- introdução de liberação em tempo real;
- redução de estudos de estabilidade de pós-registro;
- aplicação de uma estratégia empresarial, como, por exemplo, promover a mudança de cultura dentro da empresa ou aproximar os colaboradores do cliente;
- aquisição de conhecimento e experiência internamente e das interações com os órgãos reguladores;
- redução das submissões pós-registro.

Ao avaliar o caso para uma alteração proposta, a aplicação dos princípios QbD fornece maior compreensão técnica e valor agregado à empresa superiores aos alcançados por meio de abordagens tradicionais.

Uma vez que o caso é definido e é elaborada uma estratégia regulatória para a empresa, deve ser realizada uma revisão do Perfil Farmacêutico do Produto Alvo (*Pharmaceutical Target Product Profile – PTPP*). Esta revisão deve verificar os atributos do medicamento que são críticos para a sua qualidade, ou seja, os atributos críticos de qualidade (*Critical Quality Attributes - CQAs*), que normalmente são os aspectos que afetam a segurança e a eficácia, tais como, a pureza do produto, a concentração e a liberação do fármaco, e a estabilidade do medicamento.

Os CQAs podem incluir outros aspectos específicos de determinadas formas farmacêuticas. O mesmo conceito também pode ser aplicado ao IFA.

Para um produto existente, reconhece-se que não são geradas novas informações clínicas ou de segurança, e que o perfil do produto é definido pelo conhecimento e experiência anteriores, incluindo as avaliações do mercado e liberação de produtos com as especificações aprovadas. Portanto, essa revisão irá quase certamente concluir que a especificação aprovada atualmente é adequada para assegurar que os CQAs são controlados para o medicamento. Haverá oportunidade para refinar a especificação aprovada, como remover a necessidade de atributos redundantes, revisar os critérios de aceitação, ou introduzir novos métodos analíticos.

O próximo passo é uma avaliação do conhecimento sobre o produto e o processo. Em particular, com foco no histórico de qualidade e fabricação do produto. Isso inclui dados sobre o impacto dos parâmetros de processo, dos materiais em contato com o produto e dos atributos de qualidade dos materiais sobre os CQAs do medicamento. Este conhecimento

prévio pode ser obtido por meio de relatórios de desenvolvimento e produção, revisões periódicas de produto, relatório de desvios, dados de aprovação dos lotes, dados de estabilidade, reclamações, etc.

A avaliação de conhecimento estabelece se os dados atuais são suficientes para identificar os parâmetros e atributos materiais que são críticos e não críticos para atingir os CQAs do produto.¹² Muitas vezes os parâmetros de controle em processo e os atributos de qualidade do material de partida usam faixas estreitas, de tal forma que os efeitos da variação desses parâmetros e atributos no CQA de um produto não são perceptíveis. Nestes casos, e onde outras fontes de dados são insuficientes, as lacunas e os riscos são identificados e avaliados.

A avaliação de risco deve ser feita usando ferramentas adequadas e robustas, tais como a Análise de Modo de Falha, Efeitos e Criticidade (*Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis* – FMECA) e ser estabelecido um plano para obter os conhecimentos necessários e para atenuar ou eliminar os riscos identificados.

Ao utilizar a abordagem de espaço do projeto, este pode ser estabelecido usando o conhecimento prévio e a compreensão dos processos obtidos por experimentos e aplicando o gerenciamento de riscos e qualidade.¹³

Os limites da área do projeto devem incluir todo o espaço de combinações multivariadas de parâmetros do processo e atributos de materiais que resultam nos CQAs do produto que irão satisfazer os critérios de aceitação tanto no momento da aprovação do medicamento, quanto por todo o seu prazo de validade. Pode não ser necessário, ou mesmo viável, desenvolver um DS completo para todas as etapas do processo ou para uma única operação. Pode ser benéfico se considerar uma ou poucas operações unitárias, e que, preferencialmente, sejam interrelacionadas.

Uma vez que os conhecimentos e as informações são coletados e a estratégia regulatória adequada é confirmada, incluindo a revisão da estratégia de controle, o processo regulatório pode ser iniciado. Neste momento considera-se o quanto essas informações serão incluídas na submissão QbD, quais os dados estarão disponíveis para inspeção, e quanto incluir dos processos de gerenciamento de risco. Deveria ser a meta para as empresas apresentarem, no processo de registro ou de pós-registro, propostas que claramente se justificassem por facilitar a revisão e a inspeção.

Durante os processos de revisão e inspeção, há interação com as agências regulatórias, o que deveria conduzir a uma maior compreensão mútua e levar a mudanças de partes do processo e recomendações para o sistema de qualidade da empresa farmacêutica.

Pode haver muitos benefícios para a empresa quando se aumenta o conhecimento do produto e/ou do desempenho do processo. Essa maior compreensão técnica irá apoiar a capacidade da empresa para a fabricação de rotina e fazer a sua cadeia de suprimentos eficiente. Tal compreensão nem sempre leva a uma submissão regulatória, mas em muitas ocasiões, no entanto, pode haver a necessidade de gerar um processo regulatório.

Os benefícios de realizar este trabalho adicional pós-registro são:

- melhorar a eficiência de fabricação;
- propor uma flexibilidade regulatória;
- incrementar a estratégia de negócios.

A flexibilidade regulatória pode ser proposta pela aplicação dos princípios QbD para um produto existente. Essa flexibilidade pode ocorrer através da proposição à autoridade sanitária de (i) um espaço de projeto, conforme descrito no ICH Q8(R2), ou (ii) de possíveis alterações específicas em um processo de registro de medicamento. Seja utilizando a abordagem DS ou fazendo propostas específicas, o objetivo é que a empresa tenha poucas alterações pós-registro, ou que também submeta menos relatórios decorrentes de alterações menores, como, por exemplo, o Histórico de Mudança de Produto, que, conforme estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2009, deve ser protocolizado anualmente.¹⁴

Aplicar QbD a um produto existente resulta na mudança de submissões regulatórias mais tradicionais para submissões com uma base mais sólida em ciência e avaliação de risco. O tipo de informação e de dados necessários para uma submissão pós-registro QbD provavelmente levará mais tempo para ser compilado e, devido à complexidade da crescente compreensão técnica e dos mecanismos de apresentação das informações, pode haver mais interação com a agência regulatória durante as fases de aprendizagem.

Desta forma, os aspectos regulatórios são essenciais neste processo e Yu⁹ postula o seguinte sobre o tema:

“... a qualidade e o desempenho de produtos são, em sua estrutura tradicional, atingidos predominantemente restringindo a flexibilidade do processo de fabricação e pelos testes realizados no produto final. O sistema de revisão regulatória atual aplica pouca ou nenhuma ênfase em como o planejamento (*design*) de um processo de fabricação eficaz e eficiente pode garantir a qualidade do produto. Como resultado, as complexidades do escalonamento do processo, particularmente para formas farmacêuticas complexas, não são normalmente consideradas. As especificações dos produtos são normalmente derivadas usando dados de testes a partir de um ou mais lotes (geralmente em uma escala não

industrial), e a compreensão mecânica não desempenha um papel neste processo. Finalmente, a explosão de necessidades regulatórias de suplementos impostas aos fabricantes para a execução de alterações menores ou incrementais para processos de fabricação e controle inibe a melhoria contínua e estratégias para a implementação de garantia da qualidade contínua ‘em tempo real’.”⁹

Assim, o objetivo é que o investimento em trabalhos técnicos e na compilação e submissão do processo de registro ou pós-registro leve à redução da carga regulatória associada a melhorias subsequentes na produção e/ou nos testes analíticos. Um dos caminhos para uma empresa reduzir o número de submissões pós-registro e ter mais controle interno é controlar o tempo de introdução de melhorias. O resultado disso tem benefícios óbvios, tanto para a empresa quanto para o volume de trabalho das autoridades sanitárias.

Parece haver aceitação e encorajamento no sentido de reconhecimento mútuo entre os agentes reguladores para utilização da abordagem QbD para um produto existente, e muitas autoridades sanitárias estão preparadas para aceitar submissão de alterações pós-registro com orientação *Quality by Design*.¹⁵

Como alternativa ou complemento à estratégia de negócios para melhorar a cadeia de suprimentos de um produto, existem outras formas de flexibilidade que uma empresa pode desejar, tais como mudar o local de fabricação com mais facilidade, alterar a escala de produção para atender à demanda e/ou possuir várias opções de equipamentos para o mesmo processo.

Algumas empresas também têm utilizado a maior segurança técnica de sucesso de um projeto de produto existente para promover o aprendizado interno e introduzir uma mudança na cultura. Outras consideram que estes projetos concedem aos trabalhadores técnicos e operacionais uma melhor compreensão das necessidades dos seus "clientes". Além disso, esses projetos têm sido usados por empresas para compreender melhor a implantação de novas regulamentações e para melhorar as interações da empresa com a agência regulatória.

O custo pressiona a indústria farmacêutica e as agências regulatórias entendem que devem fazer o que for necessário para assegurar que os produtos comercializados sejam produzidos e regulamentados de forma tão eficiente quanto possível. O resultado é que tanto a indústria quanto os órgãos regulatórios têm um desejo real de mudança. Da parte da indústria, há a necessidade de reduzir custos, garantindo que os processos tenham o maior grau possível de eficiência e robustez, o que, para algumas empresas, significa alterar os processos para bases produtivas de menor custo, mantendo ou melhorando a qualidade. Sob a ótica das autoridades sanitárias, há um real interesse na diminuição do número de submissões pós-

registro, e da utilização de ferramentas e mecanismos de controle que assegurem a qualidade dos medicamentos disponibilizados no mercado.

Há um forte movimento na indústria farmacêutica mundial em direção a uma abordagem baseada em ciência e análise de riscos para os produtos já registrados. Tal mudança impõe-se pela necessidade do desenvolvimento de processos mais econômicos, robustos e eficientes, e da migração da produção para instalações fabris de menor custo de manutenção e operação.

1.4. Tecnologia Analítica de Processo

O processo convencional de fabricação farmacêutica é geralmente realizado por processos em batelada, com testes laboratoriais conduzidos em amostras coletadas para avaliação da qualidade. Esta abordagem convencional tem demonstrado sucesso no fornecimento de produtos de qualidade para a população. Entretanto, atualmente existem muitas alternativas, como métodos mais rápidos e robustos, para avaliação do processo de fabricação.

Um exemplo claro é fornecido pelo Departamento de Defesa dos Estados Unidos da América, o qual alterou seu foco sobre “amostragem e inspeção” para controle em processo no *Military Standard* 1916 (MIL-STD-1916):

“métodos de controle em processo e controle estatístico são meios preferíveis na prevenção de não conformidades, controlando a qualidade e gerando informação para melhorias. Um sistema de controle em processo efetivo pode também ser usado para prover informação para avaliar a qualidade dos itens liberados submetidos à aceitação. Fornecedores são encorajados a usar procedimentos de controle em processo e estatístico para seu controle interno e a submeter procedimentos de controle em processo efetivos ao invés de requerimentos de amostragem determinados pelas agências reguladoras para aprovação”.¹⁶

Obviamente, o foco de tais recomendações é ter processos muito bem controlados e com alta capacidade, de forma que a aprovação de lotes via amostragem e inspeção do produto é redundante e desnecessária; o foco é o mesmo para produtos e processos farmacêuticos.

A Tecnologia Analítica de Processo vem conquistando mundialmente amplas fatias de mercado, nos mais variados segmentos industriais, pois permite a redução de custos e tempo,

bem como promove ganhos em termos de qualidade, segurança e eficiência em processos e produtos.

De uma forma abrangente, pode ser definida como um sistema para planejamento, análise e controle de processos de fabricação, baseados em medidas feitas ao longo do ciclo de produção: são realizadas medições frequentes de parâmetros críticos de qualidade ou atributos de desempenho de insumos ou intermediários farmacêuticos que promovem a garantia de qualidade dos produtos terminados obtidos no final da cadeia produtiva, ou seja, a qualidade através do planejamento (*Quality by Design*).

Ao avaliar qualidade e desempenho do processo, esta tecnologia é capaz de apontar, ainda durante o ciclo de produção, se o produto é fabricado de acordo com as especificações técnicas corretas e desejadas. A PAT contempla de modo integrado princípios bem estabelecidos de diversas áreas científicas como, por exemplo, química analítica, quimiometria, controle estatístico multivariado de processos, sistemas de gestão da qualidade, entre outras.

Segundo o guia da FDA sobre a PAT, um processo é geralmente considerado bem compreendido quando:

- (i) todas as fontes críticas de variação são identificadas e explicadas.
- (ii) A variabilidade é controlada pelo processo.

(iii) Os atributos de qualidade dos produtos podem ser precisa e confiavelmente previstos pelo espaço do projeto, estabelecido por meio dos insumos utilizados, dos parâmetros de processo, fabricação, ambiente e outras condições.⁴

É importante ressaltar que a compreensão ampla do processo pode reduzir as necessidades de validação, uma vez que estarão presentes opções para justificar e qualificar sistemas destinados ao monitoramento e controle de atributos biológicos, físicos e/ou químicos de materiais e processos.

Infelizmente, a indústria farmacêutica, via de regra, tem se mostrado resistente à introdução de sistemas inovadores no setor de fabricação por várias razões. Uma delas é a incerteza regulatória, a qual pode resultar da percepção de que o sistema regulatório existente é rígido e não favorável à introdução de sistemas inovadores. Por exemplo, muitos procedimentos de fabricação são tratados como sendo imutáveis e muitas alterações de processo são gerenciadas através de submissões regulatórias. Além disso, outras questões científicas e técnicas têm surgido como possíveis razões para esta tendência.⁴

Lo *et al.*¹⁷ apresentam uma comparação entre o estado atual e o estado futuro desejado para o processo de fabricação farmacêutica, a qual está resumida na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparativo entre o estado atual e o futuro desejado para a fabricação farmacêutica

Estado atual	Estado futuro desejado
Foco na documentação	Foco nos dados
Qualidade pela inspeção	Qualidade pelo planejamento
Compreensão do processo limitada	Compreensão do processo profunda
Não muda	Melhoria contínua
Conhecimento descritivo	Conhecimento mecanístico
Empírico	Baseado em risco e ciência

(Fonte: Lo *et al.*, 2006)

Existem na literatura especializada, tanto leiga quanto científica, diversos exemplos da aplicação de PAT em diferentes contextos e segmentos industriais. Especificamente na área da tecnologia industrial farmacêutica, pesquisadores já utilizaram o conceito e as técnicas PAT na otimização dos processos.

As análises multivariadas podem ser utilizadas para planejamento de experimentos, metodologias de resposta de superfície, simulação de processos e ferramentas de reconhecimento de padrão. A informação extraída destes estudos pode suportar o desenvolvimento de um sistema de conhecimento para um produto particular ou seu processo. A informação gerada, juntamente às outras oriundas de outros projetos, pode resultar em parte de um conhecimento de base da instituição como um todo. Com o tempo, a base gerada poderá servir de suporte para projetos futuros.⁴

Suzzi *et al.*¹⁸ analisaram o processo de revestimento de comprimidos e o impacto das condições de operação sobre a qualidade do filme. Havia um lapso de informação relativo à descrição detalhada do processo de formação do filme em comprimidos individuais ou grânulos onde eram usados como ferramentas apenas os dados estatísticos para a deposição de filme na superfície do comprimido.

Como esta abordagem não pode capturar o comportamento local do sistema complexo de partículas-gás-líquido, o trabalho incidiu sobre a compreensão dos princípios básicos dos processos de deposição de pulverização em um único comprimido ou grânulo.

Portanto, o estudo concentrou-se na compreensão básica do processo de formação do filme em comprimidos individuais, com o objetivo de ser capaz de prever o impacto de parâmetros de materiais e de operação na qualidade do filme. Foi investigada a dinâmica de

fluidos e de *spray* na formação do filme de uma mistura de água-glicerina em duas formas de pastilhas diferentes: uma esfera e um comprimido biconvexo.

A análise foi baseada em um rigoroso modelo computacional que usa submodelos físicos bem estabelecidos para a transferência de calor, momento e massa. Assim, os pesquisadores foram capazes de prever o desenvolvimento transitório da espessura média de uma solução de revestimento em superfícies de forma arbitrária.

O principal objetivo do trabalho foi oferecer, pela primeira vez, uma compreensão de base científica e quantitativa dos parâmetros físico-químicos que influenciam a uniformidade da camada de revestimento em um único comprimido. Este conhecimento é a chave para o projeto, otimização e escalonamento racional de tais processos, podendo formar a base para novos estudos sobre a rotação de comprimidos ou dos seus respectivos leitos como um todo.

Foi elaborada uma matriz de variáveis e o efeito de cada variação foi analisado em detalhes com relação à qualidade do filme. Além disso, foi variada a forma da partícula a ser revestida, ou seja, foram considerados uma esfera e um comprimido padrão.

Da mesma forma, Wu *et al.*¹⁹ desenvolveram uma abordagem integrada multivariada para a quantificação de componentes (ativo e excipientes) em misturas de pós utilizando monitoramento de processos por espectroscopia de infravermelho próximo (*near infrared spectroscopy* – NIR) em conjunto com análises por espectrofotometria de ultravioleta/visível (UV/VIS) para verificação. Foi criado um plano de misturas para incluir 26 apresentações em pó, tendo o ibuprofeno como fármaco e três componentes como excipientes.

As concentrações dos principais componentes nas misturas em pó foram previstas adequadamente, apesar dos erros serem maiores para os componentes secundários. A partir do modelo de mistura aleatório, as incertezas de medição foram maiores para os excipientes nas formulações em pó. Foi realçada a importância do entendimento da variabilidade do excipiente na mistura e suas implicações para a avaliação de homogeneidade da mistura.

Ivey e Vehring²⁰ utilizaram a modelagem para acelerar o desenvolvimento da formulação e do processo de secagem por *spray drying* de emulsões e suspensões.

O objetivo deste trabalho foi combinar uma compreensão dos mecanismos subjacentes com dados de caracterização de partículas para desenvolver modelos de apoio a uma abordagem *Quality by Design* para o desenvolvimento de fármacos. Foi elaborado um modelo termodinâmico para o processo de secagem por atomização, permitindo previsão de temperatura de saída e teor de água residual no pó. Esta técnica de modelagem permitiu ordenar a importância relativa das variáveis da formulação e de processo, auxiliando na compreensão da operação da unidade de secagem.

O modelo de processo de secagem por *spray dryer* possibilitou uma previsão exata da temperatura de operação e da umidade relativa para uma série de condições de secagem, inclusive com um aumento de três vezes na taxa do fluxo de alimentação. O aumento do rendimento do processo deu-se com substancial economia de tempo se comparado ao da abordagem empírica, demonstrando que a modelagem de processos traz benefícios tanto ao ciclo de vida quanto ao controle de qualidade do produto. Com o aumento de dados sobre o processo e a caracterização do pó, o desenvolvimento e síntese simultâneos desses modelos mostram-se de inestimável importância no estabelecimento de um *design space* para o processo de produção de pós.

Verma *et al.*²¹ aplicaram o conceito QbD para compreensão do processo de microfluidização para o preparo de nanossuspensões.

Em ordem de importância, o tempo de moagem, a pressão de microfluidização, o tipo de estabilizante, a temperatura e a concentração do estabilizante foram identificados como parâmetros críticos que afetam a formação e a estabilidade das nanossuspensões. A interação entre a pressão de homogeneização, a temperatura e o tempo de moagem também afeta significativamente o tamanho das partículas. Nenhuma correlação foi encontrada entre o potencial zeta e a estabilidade na armazenagem. Nenhuma mudança na forma física do ativo foi observada durante armazenagem por 28 dias a 4 °C e 25°C.

A pesquisa destaca o nível de compreensão que pode ser adquirido através de um estudo bem desenhado com base na filosofia de QbD. Além disso, esta abordagem facilitou a elucidação de várias interações bidirecionais entre variáveis independentes. Tais interações eram impossíveis de se detectar com a metodologia convencional de “um fator por vez”.

De forma bastante interessante, Skrdla *et al.*²² sugeriram a retirada de um teste da rotina de estabilidade pelo uso da abordagem QbD. Este é um exemplo claro de como o procedimento pode ser aplicado para redução de custos e/ou de etapas de análise, sem comprometer a qualidade como um todo.

Devido à alta variabilidade do método de doseamento por cromatografia a líquido de alta eficiência (CLAE), com resultado expresso em porcentagem por peso, de vários insumos farmacêuticos ativos, propõe-se que o uso rotineiro do teste em estudos de estabilidade deve ser desencorajado, pois frequentemente não possui precisão suficiente para fornecer resultados indicativos de estabilidade. A elevada variabilidade do método por CLAE não é consistente com a prática atual do ICH de relatar impurezas/produtos de degradação abaixo de 0,05%, e pode levar a um falso resultado de fora de especificação devido ao erro experimental e não à degradação do insumo farmacêutico ativo (IFA). Para a grande maioria dos casos, o

perfil de impurezas por CLAE permite uma detecção muito melhor (mais rápida e sensível) de produtos de degradação de baixa concentração.

Com base nestas observações, é proposto o uso de uma abordagem QbD para eliminar progressivamente o doseamento por CLAE dos protocolos de testes de estabilidade de rotina de IFA.

De forma interessante e diferenciada, Storme-Paris *et al.*²³ aplicaram um sistema de medidas por NIR para avaliação da homogeneidade de misturas de pós em um laboratório de produção em pequena escala de um hospital universitário, algo não comumente encontrado na literatura.

1.5. Legislação brasileira sobre desenvolvimento e registro de produtos

Após uma profunda reestruturação do arcabouço legal relacionado ao desenvolvimento, registro e produção de medicamentos no Brasil, ocorrida a partir de junho de 2003, a nova legislação sanitária estabeleceu critérios rígidos, espelhados no padrão das agências regulatórias internacionais mais avançadas.

A seguir é contextualizada e sistematizada legislação específica referente às atividades antecessoras à efetiva submissão do registro de medicamentos, ou seja, relativas ao desenvolvimento de novos produtos.

1.5.1. Insumos farmacêuticos ativos

A partir de 2004, foi estabelecido que farmácias com manipulação, indústrias farmacêuticas, laboratórios farmacêuticos oficiais, empresas importadoras, distribuidoras e fracionadoras de drogas ou insumos farmacêuticos devem notificar à ANVISA a existência de insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados, com base em resultados de ensaios realizados pela própria empresa/estabelecimento ou terceiro contratado, com observância aos compêndios oficiais e à legislação vigente.²⁴

Em 2005, determinou-se a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos o cumprimento das diretrizes estabelecidas

no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos.²⁵

Para corroborar a relevância dos insumos ativos no processo regulatório nacional, a fim de aprimorar o controle da qualidade desses produtos no país e os requisitos sanitários para garantia de eficácia e segurança dos medicamentos, diante da necessidade de regulamentar o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, aprovou-se em 2009 o Regulamento Técnico para Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos.²⁶

1.5.2. Pesquisa Clínica

Em 1997 foram estabelecidas normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.²⁷

Em 2008, considerando a necessidade de atualizar a documentação e os procedimentos requeridos para a realização de pesquisa clínica no Brasil, foram aprovadas normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos em conformidade com as diretrizes de Boas Práticas Clínicas existentes no Documento das Américas, documento resultante de trabalhos patrocinados pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS).²⁸

1.5.3. Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência

A atual regulamentação sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução foi publicada em agosto de 2010 e entrou em vigor em outubro do mesmo ano.²⁹

Em 2003, foi publicado o "Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência".³⁰ Este Guia foi atualizado em 2011, com a introdução do procedimento de bioisenção (isenção de realizar o estudo de bioequivalência *in vivo*) baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB).³¹

Mais recentemente, em 2006, aprovou-se o último Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.³²

E finalmente, em 2008, considerando a necessidade de adotar medidas para controlar e monitorar a participação de voluntários em estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência e as atividades realizadas por centros de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade / bioequivalência, como também a relevância dos referenciais básicos da bioética (autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça), instituiu-se o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência (SINEB) e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência (CNVB).³³

1.5.4. Lote-piloto

A produção de lotes-piloto é essencial para uma avaliação mais criteriosa quanto às características e a qualidade de um produto, bem como para a avaliação das dificuldades, dos pontos críticos do processo de fabricação e dos equipamentos e métodos mais apropriados para a produção em escala industrial.

A representatividade da amostra consiste em aspecto fundamental, devendo estar correlacionada ao tamanho do lote, situação de atributos ou parâmetros quantificáveis, além de nível de qualidade pré-estabelecido, e que a amostragem deve considerar diversas etapas de fabricação e o próprio produto farmacêutico.

Da mesma forma, mudanças em métodos de produção e em tamanho de lote (transposição para a escala industrial) podem afetar potencialmente um produto e, conseqüentemente, a sua disponibilidade biológica e estabilidade, exigindo uma avaliação criteriosa, acompanhada de um controle de mudança, o que determinará a dimensão da validação a ser adotada.

Considerando que medicamentos devem ser fabricados sob os princípios das boas práticas de fabricação, é possível realizar, dentre outras, a avaliação das características fundamentais de um produto antes de permitir sua liberação ao consumo, além da execução dos ensaios biofarmacotécnicos, quando necessários. Dessa forma, a produção destes lotes deverá buscar reproduzir ao máximo as condições técnicas, operacionais e de processos de fabricação do lote industrial proposto ao produto a ser avaliado para posterior liberação de seu registro junto à ANVISA.³⁴

Para assegurar que os medicamentos apresentem garantia de segurança, eficácia e qualidade no âmbito do mercado farmacêutico, para que o produto e processo sejam

reproduzidos em escala industrial, a ANVISA publicou o Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos, com sua última atualização em 2009.³⁵

1.5.5. Estabilidade

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

A legislação vigente foi aprovada em 2005 e consiste no Guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos a fim de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade.³⁶

1.6. Documentação técnica do desenvolvimento farmacêutico

A documentação de desenvolvimento farmacêutico deve descrever o conhecimento que estabelece que a forma farmacêutica escolhida e a formulação proposta são adequadas para o uso pretendido. Este dossiê deve incluir informações suficientes para fornecer uma compreensão do desenvolvimento do medicamento e seu processo de fabricação.

A concepção e a realização de estudos de desenvolvimento farmacêutico devem ser coerentes com sua finalidade científica.

O período entre o início e a conclusão destes estudos pode levar até 5 anos, dependendo de sua complexidade e seu planejamento. Dessa forma, a confecção do dossiê de registro, com a finalidade do registro do produto junto à ANVISA não pode ser finalizada enquanto não forem emitidos os relatórios finais, com resultados satisfatórios, dos estudos e requisitos exigidos pela legislação sanitária.

Além disso, de acordo com a regulamentação nacional, os principais documentos técnicos requeridos para a elaboração do dossiê de registro são:

(i) dossiê técnico de produção e controle de qualidade, contendo a descrição detalhada da formulação, do processo de fabricação e as especificações de qualidade de todos os materiais;

(ii) ordem de produção oficialmente emitida pela Garantia da Qualidade;

(iii) monografias, com as especificações finais, de controle de qualidade dos insumos (IFA, excipientes, material de acondicionamento e embalagem, etc.) e do produto acabado;

(iv) procedimentos operacionais padrão (POP's) de utilização e manutenção de equipamentos e instrumentos recém-adquiridos de produção e controle de qualidade;

(v) relatório de validação do processo de limpeza e da metodologia analítica;

(vi) relatório de validação do processo de fabricação, se os lotes-piloto seguiram as especificações de lote industrial. Caso contrário, o protocolo de validação deverá ser revisado e o estudo realizado com os três primeiros lotes industriais fabricados após a concessão do registro;

(vii) código de barras, *layout* da embalagem primária e secundária e da bula;

(viii) dossiê técnico do(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s), sendo um de cada empresa farmoquímica que produza e forneça o IFA.

2. METODOLOGIA

Os dados e informações apresentados neste trabalho foram obtidos em três fases principais, com a utilização de diferentes estratégias metodológicas, conforme os objetivos, as fontes de dados e os critérios de monitoramento estabelecidos.

Em um primeiro momento, tendo por base a revisão da literatura específica, foram identificados os principais conceitos e práticas relacionados à abordagem *Quality by Design*, apresentada no Guia ICH Q8(R2).

A revisão bibliográfica teve como foco os guias da ICH, bem como os periódicos indexados nacionais e internacionais especializados em desenvolvimento farmacêutico, qualidade e inovação. Foi elaborado fichamento de cada fonte e as informações foram sistematizadas em quadro sinóptico, a fim de responder a questionamentos básicos, tais como:

- Em que consiste a abordagem *Quality by Design*?
- Qual o atual estágio de desenvolvimento da abordagem no mundo? E no Brasil?
- Quais as vantagens e desafios da implantação de metodologias QbD no processo de desenvolvimento e redesenvolvimento de medicamentos?

A seguir, na etapa 2, foi realizado o diagnóstico do atual processo de desenvolvimento farmacêutico e da respectiva estrutura de documentação de Farmanguinhos, utilizando duas estratégias distintas.

Inicialmente, os dados foram coletados por observação direta sistemática das atividades executadas no âmbito da Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST), atualmente denominada Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico (CDT), bem como por pesquisa documental, com exame dos relatórios finais dos projetos de desenvolvimento de novos produtos.

No princípio da terceira etapa, foi selecionado um produto desenvolvido na Unidade nos últimos 5 anos. Os critérios determinantes desta escolha foram:

- (i) o produto encontrar-se atualmente em linha de produção industrial;
- (ii) possuir demanda significativa em face do orçamento anual de Farmanguinhos;
- (iii) utilizar insumos de alto custo ou valor agregado elevado;
- (iv) o grau de incidência de desvios de qualidade relativos ao seu processo de fabricação, e
- (v) a disponibilidade de informações e documentos relacionados ao desenvolvimento do produto por Farmanguinhos.

O processo de desenvolvimento do medicamento previamente selecionado foi analisado à luz das melhores práticas inerentes à abordagem *Quality by Design* e à Tecnologia Analítica de Processo e, em seguida, elaborado um relatório contendo:

(i) os conceitos, princípios e práticas da abordagem QbD empregados no desenvolvimento do produto selecionado;

(ii) os conceitos, princípios e práticas da abordagem da metodologia PAT empregados no desenvolvimento do produto selecionado;

(iii) a avaliação do que poderia ser otimizado com a utilização do QbD e da PAT.

A partir dos dados obtidos nas três etapas, e com base no disposto nos guias do ICH e da FDA, foi elaborada uma proposta de procedimento geral para implantação dos princípios de QbD e PAT no processo de desenvolvimento farmacêutico de Farmanguinhos, incluindo ações gerenciais, ferramentas e atividades.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Desenvolvimento de produtos e inovação tecnológica em Farmanguinhos

Em 2004, na ocasião da solenidade de assinatura do Termo de Posse do CTM, foram apresentadas dentre as metas institucionais de Farmanguinhos a ampliação do atendimento aos programas do Ministério da Saúde, incluindo a Farmácia Popular do Brasil, e o lançamento de novos medicamentos para o tratamento de SIDA, malária, tuberculose, hipertensão, diabetes e úlcera.

Assim, o delineamento e a priorização dos projetos de desenvolvimento tecnológico são ditados pelas estratégias e metas da política de saúde pública, bem como pela demanda do Ministério da Saúde.

Na estrutura organizacional existente desde 2006, a Vice-diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação (VDEPI) é responsável pela coordenação e desenvolvimento de projetos de pesquisa focados em inovações radicais.

Não obstante, a Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico tem suas atividades direcionadas para os projetos tecnológicos focados em inovações incrementais, os quais objetivam estritamente o desenvolvimento de novos produtos.

Nos últimos 15 anos, Farmanguinhos aumentou seu portfólio de forma expressiva, tanto para suprir a demanda do Ministério da Saúde para o tratamento de doenças negligenciadas, endemias focais e outros agravos à saúde, quanto como suporte ao programa brasileiro de prevenção e combate à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, pela incorporação de vários medicamentos antirretrovirais utilizados pelo Programa Nacional de Prevenção, Controle e Tratamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (PN-DST/AIDS).³⁷

Em 2007 foi criada, dentro da CDT, a Gerência de Projetos (GP/CDT), com o objetivo de implantar uma análise metodológica dos projetos de desenvolvimento de novos produtos, com dois focos principais:

(i) estudo de viabilidade técnica e econômica, que, a partir da agregação de valor aos projetos, permite sua priorização conforme o planejamento estratégico;

(ii) planejamento e iniciação dos projetos, de forma estruturada, a fim de permitir sua conclusão em menor tempo, a menor custo e com qualidade.³⁸

Nesse sentido, vários projetos de desenvolvimento foram realizados e novos produtos registrados e efetivamente lançados por Farmanguinhos nos últimos anos. Tal atividade culminou em 2008, quando o medicamento antirretroviral Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos, objeto do primeiro licenciamento compulsório de patentes no país, por interesse público, para fins de uso público não comercial, foi registrado como o primeiro medicamento genérico desenvolvido por Farmanguinhos.

A obtenção deste registro e o início da produção do medicamento foi um marco na história do Instituto. Entretanto, com a ocorrência de desvios de qualidade, o desenvolvimento do produto e a robustez do processo de fabricação são sistematicamente questionados. Isto suscita a discussão se o espaço do projeto poderia ter sido melhor definido e estudado, e assim minimizar os riscos de qualidade inerentes ao processo de fabricação.

3.2. Análise do processo de desenvolvimento de um produto de Farmanguinhos

Farmanguinhos, nos últimos 5 anos, desenvolveu uma série de produtos, os quais tiveram históricos bastante diversos, cada um enfrentando dificuldades específicas, apesar de algumas serem comuns a maioria. Este marco histórico é aqui estabelecido uma vez que o foco deste trabalho consiste em uma normativa não mandatária relativamente recente e ainda não introduzida plenamente no cenário nacional por parte dos órgãos reguladores.

Neste intuito, são aqui elencados tais produtos, que foram objeto de uma análise para avaliação de qual seria mais adequado aos propósitos do presente trabalho.

Os produtos são os seguintes:

- (a) Artesunato + Cloridrato de Mefloquina (25+55) mg e (100+220) mg – comprimidos revestidos;
- (b) Efavirenz 600 mg – comprimidos revestidos;
- (c) Fosfato de oseltamivir 75 mg – cápsulas gelatinosas duras;
- (d) Fluconazol 100 mg – cápsulas gelatinosas duras;
- (e) Isoniazida 300 mg – comprimidos;
- (f) Isoniazida + Rifampicina (150+300) mg – comprimidos revestidos;
- (g) Lamivudina + Zidovudina (30+60) mg – comprimidos;
- (h) Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina (150+300+200) mg – comprimidos revestidos;

(i) Tacrolimo (1 e 5 mg) – cápsulas gelatinosas duras.

Diversos outros produtos sofreram redesenvolvimentos de suas formulações ou atualizações de suas metodologias analíticas, mas não serão aqui contemplados por não se tratarem de desenvolvimentos plenos, uma vez que algumas etapas não são contempladas nestes produtos por já se ter uma formulação e uma metodologia analítica estabelecidas.

Da lista exposta, são também excluídos os produtos (f) [isoniazida + rifampicina (150+300) mg], (g) [lamivudina + zidovudina (30+60) mg], (h) [lamivudina + zidovudina + nevirapina (150+300+200) mg] por serem produtos que ainda estão em fase final de avaliação clínica e/ou que ainda não tiveram seus registros concedidos pela ANVISA. Seja por um motivo ou por outro, ainda não possuem histórico de fabricação, o que acarreta um vazio de informações referentes a eventuais problemas de processamento em escala industrial.

O produto (d) (fluconazol 100 mg) possui registro na ANVISA mas não se encontra inserido na rotina da fábrica e, portanto, não há histórico consolidado de produção, nem de fabricantes do IFA, de modo que não se qualifica como um modelo interessante para o estudo em tela.

A isoniazida 300mg (produto “e”) teve seu registro concedido pela ANVISA em junho de 2011, mas os primeiros lotes industriais foram programados recentemente, de forma que não existem dados de histórico de produção disponíveis para análise neste trabalho.

O processo de desenvolvimento do tacrolimo 1 e 5 mg (produto “i”) foi decorrente de uma transferência de tecnologia, a qual ainda não atingiu o estágio de produção completa em Farmanguinhos e, portanto, não se enquadra como objeto deste estudo por dois motivos: não há histórico de produção nas instalações de Farmanguinhos e não foi um desenvolvimento levado a cabo pela equipe da Unidade.

No caso do fosfato de oseltamivir 75 mg (produto “c”), o fabricante de IFA utilizado tanto no desenvolvimento do produto final quanto na sua produção é sempre o mesmo, fruto de um acordo do Ministério da Saúde com uma empresa multinacional detentora de sua patente. Apesar de o processo de desenvolvimento deste produto ser interessante e de possuir um fluxo de produção com muitas variáveis, como já mencionado anteriormente, um dos maiores entraves à robustez das formulações é abranger insumos de características diversas sem um impacto imediato e profundo nas propriedades finais da forma farmacêutica. Adicionalmente, em função do produto destinar-se ao tratamento da “gripe suína”, sua produção é periódica e seu histórico, portanto, entrecortado.

Um caso de grande relevância para Farmanguinhos é o do medicamento (a) (comprimidos revestidos de artesunato + cloridrato de mefloquina), cujo desenvolvimento

contemplou a avaliação de diversos fabricantes de IFAs dos dois princípios ativos, alguns deles com propriedades físico-químicas muito diversas. Além disso, possui um processo de fabricação com etapas diversas. Ele apresenta, todavia, dois fatores desencorajadores: (i) seu desenvolvimento iniciou-se há mais de 5 anos e, portanto, nem todas as ferramentas atualmente utilizadas por Farmanguinhos estavam disponíveis à época; não restritivo, mas importante; (ii) este produto foi fruto de uma parceria de desenvolvimento de Farmanguinhos com o DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*) e, portanto, parte das informações poderia apresentar algum aspecto restritivo quanto à divulgação.

Por fim, o produto (b) (efavirenz 600 mg – comprimidos revestidos) apresenta-se como uma alternativa de grande relevância, pelos aspectos citados a seguir:

(i) Seu processo de fabricação constitui-se de diversas etapas, todas elas potencialmente passíveis de avaliação PAT.

(ii) O IFA utilizado no desenvolvimento do produto e durante sua produção em escala industrial advém de três fabricantes diferentes.

(iii) Seu desenvolvimento foi totalmente interno a Farmanguinhos, não havendo conflito de interesses na divulgação de informações.

(iv) O produto foi aprovado nos testes de estabilidade de longa duração (2 anos).

(v) Os estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência tiveram resultado positivo.

(vi) O insumo utilizado é de alto valor e, portanto, um desenvolvimento mais racional pode significar custos bastante reduzidos.

(vii) Sua produção é constante e contínua desde seu lançamento, havendo inúmeros lotes que contribuíram para a geração de informações pertinentes e relevantes quanto a falhas verificadas no desenvolvimento.

Adicionalmente, este produto foi fruto do licenciamento compulsório decretado pelo Presidente da República em 2008, como detalhado posteriormente neste texto. Com isso, abre-se a vereda de avaliação mais particular sobre a capacidade de Farmanguinhos de desenvolver um produto em tempo mais restrito seguindo recomendações internacionais.

Face ao aqui exposto, o medicamento Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos foi eleito como foco do estudo dessa dissertação.

3.2.1. O desenvolvimento do medicamento Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos à luz do guia ICH Q8(R2) e de seus conceitos técnico-científicos

O Decreto Presidencial n.º 6.108, publicado no DOU em 07/05/2007³⁹, baseado no disposto pelo Decreto n.º 3.201 de 06/10/1999⁴⁰, concede o licenciamento compulsório, por interesse público, de patentes referentes ao Efavirenz, para fins de uso público não-comercial. A repercussão nacional e internacional deste ato foi muito grande e mobilizou a opinião pública, Organizações não Governamentais, empresas do setor farmacêutico, tanto no âmbito nacional como internacional.

O processo de desenvolvimento de um medicamento genérico ou similar apresenta facilidades e dificuldades peculiares ao mesmo. Se, por um lado, parte das informações necessárias ao desenvolvimento pode estar disponível publicamente, por outro, a necessidade de adequação a um perfil de qualidade pré-existente (do medicamento de referência) acarreta o preenchimento de detalhes técnicos muitas vezes complexos.

O caso do Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos, foco do trabalho de Farmanguinhos na ocasião, enquadrava-se nessa situação. A parte “facilitada” do processo, entretanto, não foi, de fato, uma etapa de muitas conquistas. O fato do medicamento de referência ainda se encontrar sob patente internacional gerou uma busca pouco frutífera de informações. Conhecimentos relevantes sobre o insumo ativo, como especificações de tamanho de partícula, dados sobre dificuldades de formulações, aspectos de correlação de parâmetros físico-químicos com impacto em processabilidade, estabilidade e biodisponibilidade, eram escassos ou inexistentes. A patente do produto não trazia informações que pudessem servir de base para a verdadeira reprodução do seu processo (este aspecto não será detalhado neste trabalho, mas deve ser foco de outras investigações, dada a inconsistência com o que se espera de uma patente no âmbito de propriedade industrial). A literatura científica está basicamente restrita a estudos de avaliação clínica e/ou farmacológica, mas sem referência a parâmetros específicos do produto em si, seja do princípio ativo, seja do produto acabado.

Com isso, poucos relatos referentes, mais especificamente à síntese do IFA, estavam disponíveis, o que em pouco, ou nada, contribuía para o desenvolvimento da formulação. Para esta etapa, teve-se de contar com informações disponíveis na bula do medicamento de referência, a qual, por sua vez, também não era muito rica, trazendo basicamente a formulação qualitativa do mesmo.

Em relação aos aspectos analíticos, o quadro não era muito diferente. Tal qual a formulação, a metodologia analítica ainda não estava contemplada em compêndios oficiais, principalmente os de maior vulto e circulação, como as Farmacopeias Americana (USP), Européia (EP), Britânica (BP) e Brasileira (FB). Este vazio criava a necessidade de um desenvolvimento mais prolongado e amplo da metodologia analítica, uma vez que os requisitos regulatórios para o registro de um produto na ANVISA sem a inscrição da metodologia em farmacopeias oficialmente aceitas são mais rígidos e demandam a realização de estudos de validação completos. De qualquer forma, a base de dados de estudos clínicos, por sua vez, indicava algumas condições analíticas, particularmente no caso de cromatografia a líquido de alta eficiência, que deram alguma sinalização para a equipe do Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica (LDVA) iniciar suas atividades.

Neste cenário de pouco conteúdo técnico-científico sobre a formulação e as metodologias analíticas disponíveis, e encontrando-se Farmanguinhos sem um sistema de PAT ou QbD implantando, o grupo de desenvolvimento galênico e analítico teve de traçar uma estratégia para conseguir desenvolver um produto que se adequasse aos critérios de bioequivalência estabelecidos pela legislação vigente.

Ressalte-se que, em casos comuns, a indústria farmacêutica, de uma forma geral, leva em torno de 2 anos para o desenvolvimento de um medicamento similar ou genérico. E, nessa situação, o IFA está disponível para ser fornecido por pelo menos um fabricante. No caso de Farmanguinhos, em virtude das restrições estabelecidas pelo licenciamento compulsório, o prazo para o desenvolvimento do produto foi de 1 ano apenas, partindo-se de uma situação em que o próprio insumo ativo também se encontrava em desenvolvimento pelas farmoquímicas nacionais, ou seja, não estava disponível de forma imediata para o Instituto.

O Governo Federal entendeu que não bastava desenvolver e produzir os comprimidos de Efavirenz 600 mg com a dependência de importação do respectivo princípio ativo, uma vez que a balança comercial brasileira da área farmacêutica já era bastante desfavorecida.⁴¹ A verticalização do processo dependia, necessariamente, da integração de todo o setor produtivo nacional. A participação de empresas farmoquímicas instaladas no território nacional garantiria a consolidação de toda a tecnologia de produção do medicamento e estaria em acordo com a nova política industrial estabelecida para o setor e, posteriormente, apresentada no “Mais Saúde: Direito de Todos” (PAC Saúde).

Este ambiente levou o corpo técnico de Farmanguinhos a se concentrar ao máximo nesse projeto, em função do caráter diferenciado que o mesmo possuía frente aos outros. E, infelizmente, técnicas de “sistemas inteligentes” não estavam disponíveis para a equipe

utilizar. Assim, a estrutura tecnológica do desenvolvimento é retratada a seguir, conforme o roteiro preconizado no CTD, indicando os possíveis pontos de convergência frente aos pressupostos de PAT e QbD.

3.2.1.1. Componentes do medicamento

a) Substância ativa

O Efavirenz é um princípio ativo pertencente à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica.⁴² Este sistema prevê a divisão dos fármacos em quatro classes, baseando-se em suas características de solubilidade (e dissolução, por conseguinte) e permeabilidade (e, portanto, absorção).⁴³

De fato, a literatura destaca que, atualmente, cerca de 70% dos princípios ativos no portfólio de desenvolvimento das grandes empresas farmacêuticas apresentam problemas de solubilidade. Sendo este um aspecto do Efavirenz, a primeira abordagem já indicava a provável necessidade de adequação de algum parâmetro físico-químico do IFA e também aspectos da formulação e do processo de fabricação de facilitação de desintegração e dissolução.

Não havia, como comentado anteriormente, disponibilidade do IFA utilizado pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. (MSD), empresa detentora da patente do medicamento inovador Stocrin[®], para avaliação de seus parâmetros físico-químicos, os quais poderiam nortear a especificação do IFA utilizado por Farmanguinhos.

Em consequência, o Instituto iniciou ações, em outra frente de trabalho, objetivando a pré-qualificação de empresas farmoquímicas nacionais para a produção do efavirenz. Como resultado, foram selecionadas três empresas do setor, cuja escolha foi baseada em critérios técnicos. Durante o processo foi constituída uma banca examinadora formada por profissionais de reconhecido saber na área, pertencentes aos quadros funcionais de Farmanguinhos, do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), do PN-DST/AIDS, da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA) e consultores técnicos e jurídicos. O resultado da pré-qualificação foi publicado no Diário Oficial da União em 25/07/2007 e qualificava três empresas

farmoquímicas nacionais para produzirem o IFA efavirenz para Farmanguinhos, doravante denominadas empresas “A”, “B” e “C”.

Cada farmoquímica entregou a Farmanguinhos, a fim de compor a documentação de desenvolvimento farmacêutico, o dossiê técnico do insumo farmacêutico ativo – o *Drug Master File* (DMF) –, item obrigatório para a montagem do processo de registro.

Analisou-se os DMFs da substância ativa comparativamente ao formato sugerido pelo CTD do guia ICH M4 e seu respectivo conteúdo técnico, conforme resumido a seguir na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação entre o DMF fornecido pelas empresas farmoquímicas “A”, “B” e “C” e diretrizes do ICH.

DMF Farmoquímica A		DMF Farmoquímica B		DMF Farmoquímica C		Diretrizes ICH		
Item	Título	Item	Título	Item	Título	Item	Título	Descrição
3.2.S	Dossiê Técnico Efavirenz		Sumário		Especificação Princípio Ativo Efavirenz	3.2.S	Drug Substance	
3.2.S.1	Informações Gerais	3.2.S.1	Informações Gerais	3	Especificações	3.2.S.1	General Information	
3.2.S.1.1	Nomenclatura	3.2.S.1.1	Nomenclatura	-	-	3.2.S.1.1	Nomenclature	Informações sobre a nomenclatura da substância ativa.
3.2.S.1.2	Estrutura	3.2.S.1.2	Estrutura	-	-	3.2.S.1.2	Struture	Fórmula estrutural, incluindo a estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular e a massa molar relativa.
3.2.S.1.3	Informações Adicionais	3.2.S.1.3	Propriedades Gerais	-	Controles / Normas	3.2.S.1.3	General Properties	Listagem das propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa.
3.2.S.2	Fabricante	3.2.S.2	Fabricação (Manufatura)	-	-	3.2.S.2	Manufacture	
3.2.S.2.1	Dados da Empresa	3.2.S.2.1	Nome e endereço do Fabricante	1	Fabricante	3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Nome, endereço e a responsabilidade de cada fabricante e de cada local de produção ou instalação envolvido nos testes e na fabricação.

Tabela 2 - Comparação entre o DMF fornecido pelas empresas farmoquímicas “A”, “B” e “C” e diretrizes do ICH. (continuação)

DMF Farmoquímica A		DMF Farmoquímica B		DMF Farmoquímica C		Diretrizes ICH		
Item	Título	Item	Título	Item	Título	Item	Título	Descrição
3.2.S.2.2	Descrição do Processo de Produção – Controle de Processo	3.2.S.2.2	Descrição do Processo de Fabricação e Controles de Processo	2 6	Rota de Síntese Solventes Utilizados na Síntese	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Descrição adequada do processo de fabricação e controle de processos, contendo um diagrama do fluxo do processo, incluindo fórmula molecular, pesos, faixas de rendimento, estruturas químicas de matérias-primas, produtos intermediários, reagentes e fármaco. Também devem ser descrito as quantidades de matérias-primas, solventes, catalisadores e reagentes refletindo a escala para a fabricação de lotes industriais, identificação de pontos críticos, controles de processos, equipamentos e condições de funcionamento (por exemplo, temperatura, pressão, pH, tempo) . Processos alternativos devem ser explicados e descritos com o mesmo nível de detalhe que o processo primário.
3.2.S.2.2.1	Rota de Síntese	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.2.2.2	Diagrama de Bloco do Processo	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.2.2.3	Diagrama de Fluxo do Processo de Fabricação	-	-	-	-	-	-	

Tabela 2 - Comparação entre o DMF fornecido pelas empresas farmoquímicas “A”, “B” e “C” e diretrizes do ICH. (continuação)

DMF Farmoquímica A		DMF Farmoquímica B		DMF Farmoquímica C		Diretrizes ICH		
Item	Título	Item	Título	Item	Título	Item	Título	Descrição
3.2.S.2.2.4	Procedimento de Fabricação	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.2.3	Controle de Materiais	-	-	-	-	3.2.S.2.3	Control of Materials	Materiais utilizados na fabricação do fármaco devem ser indicados e onde cada um é utilizado no processo, como também informações sobre qualidade e controle.
3.2.S.2.3.1	Matéria-primas	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.2.3.2	Intermediários	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.2.3.3	Reagentes e solventes	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.2.4	Controle das fases críticas do processo e intermediárias	3.2.S.2.3	Controle de Etapas Críticas e Intermediários	-	-	3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Etapas críticas: testes e critérios de aceitação com justificativas incluindo dados experimentais realizados em etapas críticas para garantir controle do processo. Intermediários: informações sobre a qualidade e controle de intermediários isolados durante o processo.
3.2.S.2.5	Avaliação do processo	-	-	-	-	3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	Validação do processo e/ou estudos de avaliação.
3.2.S.2.6	Desenvolvimento do processo de manufatura	-	-	-	-	3.2.S.2.6	Manufacturing Process and Development	Descrição e discussão das mudanças significativas introduzidas no processo de fabricação e/ou local de fabricação do e, se disponível, lotes na escala industrial.

Tabela 2 - Comparação entre o DMF fornecido pelas empresas farmoquímicas “A”, “B” e “C” e diretrizes do ICH. (continuação)

DMF Farmoquímica A		DMF Farmoquímica B		DMF Farmoquímica C		Diretrizes ICH		
Item	Título	Item	Título	Item	Título	Item	Título	Descrição
3.2.S.3	Caracterização	3.2.S.3	Caracterização	-	-	3.2.S.3	Characterisation	
3.2.S.3.1	Elucidação da estrutura	3.2.S.3.1	Elucidação da Estrutura e Outras Características	7 8	Quiralidade Polimorfismo	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	Confirmação da estrutura baseada em rotas sintéticas e análise espectral. Também deve ser incluído informação sobre o potencial de isomerismo, da identificação de estereoquímica ou o potencial para formação de polimorfos.
3.2.S.3.1.1	Análise Elementar	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.3.1.2	Espectro Ultravioleta	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.3.1.3	Espectro Infravermelho	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.3.1.4	Ressonância Magnética Nuclear	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.3.1.5	Espectrometria de Massas	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.3.1.6	Difração de Raios X	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.3.1.7	Calorimetria Exploratória Diferencial	-	-	-	-	-	-	
3.2.S.3.2	Impurezas	3.2.S.3.2	Impurezas	5	Impurezas	3.2.S.3.2	Impurities	Informações sobre as impurezas.
3.2.S.4	Controle de Qualidade	3.2.S.4	Controle do Ingrediente Ativo	-	-	3.2.S.4	Control of Drug Substance	
3.2.S.4.1	Especificação	3.2.S.4.1	Especificação	-	-	3.2.S.4.1	Specification	Especificações da substância ativa.
3.2.S.4.2	Método Analítico	3.2.S.4.2	Procedimentos Analíticos	4	Método Analítico	3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Procedimentos analíticos utilizados para testar a substância ativa.

Tabela 2 - Comparação entre o DMF fornecido pelas empresas farmoquímicas “A”, “B” e “C” e diretrizes do ICH. (continuação)

DMF Farmoquímica A		DMF Farmoquímica B		DMF Farmoquímica C		Diretrizes ICH		
<i>Item</i>	<i>Título</i>	<i>Item</i>	<i>Título</i>	<i>Item</i>	<i>Título</i>	<i>Item</i>	<i>Título</i>	<i>Descrição</i>
3.2.S.4.3	Validação de método analítico	-	-	-	-	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	Informações analíticas de validação, incluindo os dados experimentais dos procedimentos utilizados.
3.2.S.4.4	Certificados de lotes produzidos	-	-	-	-	3.2.S.4.4	Batch Analyses	Descrição e resultados das análises dos lotes.
3.2.S.4.5	Justificativa da especificação	3.2.S.4.3	Justificativa da especificação	-	-	3.2.S.4.5	Justification of Specification	Justificativa para a especificação fármaco.
3.2.S.5	Padrões Analíticos	3.2.S.5	Padrões de Referência ou Materiais	-	-	3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Informações sobre os materiais de referência usados para testes do fármaco.
3.2.S.6	Embalagem / Armazenagem	3.2.S.6	Sistema de Embalagem	10	Embalagem	3.2.S.6	Container Closure System	Descrição do sistema de embalagem utilizada, incluindo a identificação dos materiais e suas especificações.
3.2.S.7	Estabilidade	3.2.S.7	Estabilidade	11	Estabilidade	3.2.S.7	Stability	
3.2.S.7.1	Resumo de Estabilidade e Conclusão	3.2.S.7.1	Sumário da Estabilidade e Conclusão	-	-	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Protocolos utilizados, estudos efetuados e resultados obtidos. O resumo deve incluir os resultados de estudos de degradação forçada e condições de estresse e conclusões sobre as condições de armazenagem e data de reteste ou prazo de validade.
3.2.S.7.2	Comprometimento de atualização de Estabilidade	3.2.S.7.2	Protocolo de Estabilidade	-	-	3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Protocolo e Compromisso de estabilidade pós-registro.

Tabela 2 - Comparação entre o DMF fornecido pelas empresas farmoquímicas “A”, “B” e “C” e diretrizes do ICH. (continuação)

DMF Farmoquímica A		DMF Farmoquímica B		DMF Farmoquímica C		Diretrizes ICH		
Item	Título	Item	Título	Item	Título	Item	Título	Descrição
3.2.S.7.3	Dados de Estabilidade	3.2.S.7.3	Dados de Estabilidade	-	-	3.2.S.7.3	Stability Data	Resultados dos estudos de estabilidade com informações sobre os procedimentos analíticos utilizados e suas respectivas validações.
-	-	3.2.S.7.3.1	Estudo de Estabilidade Acelerado	-	-	-	-	-
-	-	3.2.S.7.3.2	Estudo de Estabilidade de Longa Duração	-	-	-	-	-
-	-	-	-	12	Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos	-	-	-
-	-	-	-	13	Bibliografia	-	-	-

Durante o processo de desenvolvimento do produto Efavirenz 600 mg, a substância ativa foi analisada conforme descrito no DMF apresentado por cada fabricante. O DMF apresentado pelos fabricantes “A” e “B” continham todos os itens sugeridos pelo CTD do guia ICH M4 e seu respectivo conteúdo técnico.

Por outro lado, o DMF apresentado pela farmoquímica “C” não foi baseado nos itens sugeridos pelo CTD; sendo assim, não se encontra em conformidade com o que preconiza o ICH Q8(R2).

Como a adequação a este guia não é uma exigência da ANVISA, este fato não excluiu tal fabricante do rol de fornecedores para Farmanguinhos. Deve-se frisar, todavia, que em outras situações, particularmente no caso de interesse de registro e comercialização internacional do produto, este fato seria restritivo para esta empresa. O caso da combinação em dose fixa de artesunato e cloridrato de mefloquina, desenvolvida por Farmanguinhos e atualmente em fase de registro em outros países, é um exemplo claro da necessidade de seguir o roteiro do CTD quando há interesse em registro fora do Brasil ou certificação de Boas Práticas de Fabricação por organismos certificadores internacionais.

Além disto, esta questão restringe-se ao círculo regulatório, o que não acarreta, diretamente, impacto nas propriedades físico-químicas do insumo. Assim, em função de sua posterior aprovação frente às especificações de controle de qualidade definidas por Farmanguinhos, o insumo da empresa “C” pôde ser utilizado na produção do medicamento.

Particularmente no caso de princípios ativos de baixa solubilidade em água, existem diversas tecnologias relatadas na literatura técnico-científica para incremento do perfil de dissolução dos mesmos, como dispersões sólidas⁴⁴, nanocristais⁴⁵, nanopartículas lipídicas⁴⁶, co-cristalização⁴⁷, engenharia de cristais⁴⁸, entre outras. No caso, não havia nenhuma menção em nenhum documento, sequer na patente, referenciando a aplicação de alguma tecnologia diferenciada voltada para a melhoria desta propriedade. A partir de informações de alguns fabricantes internacionais do IFA, particularmente os indianos, observou-se a possibilidade de uso da tecnologia de micronização para redução do tamanho das partículas do pó do insumo.

A micronização já é uma técnica clássica dentro do campo da tecnologia farmacêutica, estando relatada na literatura há décadas.^{49, 50, 51, 52, 53, 54} De fato, tal técnica pode ser processada em diferentes equipamentos e por metodologias diversas. Para o caso em tela, vislumbrou-se o uso do processo a seco, o qual evita a intervenção de solventes, mesmo que seja a água, o que demanda uma etapa posterior de secagem para reconstituição de pó para uso nas formas sólidas de administração oral.

À época do desenvolvimento galênico do efavirenz, Farmanguinhos não possuía equipamento específico para este processamento, tampouco as empresas farmoquímicas vinculadas ao desenvolvimento do IFA. Àquela ocasião, apenas uma empresa terceirizadora foi identificada no país com condições técnico-operacionais para realização desta etapa específica. Tal firma localizava-se no Estado de São Paulo, o que acarretava a dificuldade adicional do transporte do insumo para a realização do beneficiamento e posterior remessa para Farmanguinhos para avaliação no controle de qualidade e nos testes de formulação.

Apesar de ser uma técnica largamente aplicada a diversos IFAs de grande consumo e facilmente encontrados no mercado nacional e internacional, como glibenclamida e prednisona, por exemplo, constatou-se, naquele momento, o atraso da indústria farmoquímica nacional, uma vez que não havia domínio técnico para uso desta operação unitária.

Além disso, o emprego de fármacos micronizados acarreta efeitos subsequentes em termos de processo de fabricação da forma farmacêutica final⁵⁵, particularmente no caso de comprimidos. Também exige técnicas particularizadas de controle de qualidade, as quais não estão referenciadas na monografia específica do insumo nos compêndios oficiais. O impacto em termos de formulação e processo de fabricação será abordado posteriormente.

Refere-se aqui, entretanto, a necessidade de avaliação detalhada do tamanho e da distribuição de tamanho de partícula do insumo, propriedade físico-química que impacta na densidade, na fluidez, na dissolução, na estabilidade, entre outras características.⁵⁶

A análise de tamanho de partícula, apesar de já anteriormente trabalhada em Farmanguinhos, encontrava-se inoperante naquele período. Surgiu, então, outra dificuldade: encontrar um laboratório nacional tecnicamente capacitado para execução adequada da análise, seguindo normas de controle de qualidade aprovadas frente aos requisitos regulatórios.⁵⁷ Esta técnica, também já em uso no setor farmacêutico há muitos anos, ainda encontra-se em grande debate na literatura científica quanto aos seus critérios de aceitação e, particularmente, quanto à metodologia aplicada. Sabe-se que o preparo inadequado do analito pode acarretar resultados discrepantes, os quais tornam inviável qualquer discussão posterior, podendo influenciar diretamente no processo de desenvolvimento do produto.

Assim, diante do pouco tempo disponível, a força-tarefa conseguiu desenvolver uma metodologia adequada às necessidades específicas do insumo efavirenz, sabendo-se, entretanto, que Farmanguinhos deveria capacitar-se com o instrumental necessário para a execução interna desta análise, uma vez que ela seria altamente relevante e discriminativa durante a fabricação industrial do medicamento.

A Tecnologia Analítica de Processo já poderia, entretanto, ser incorporada na própria etapa de redução do tamanho de partícula do IFA.⁵⁸ Existem técnicas disponíveis que, acopladas aos equipamentos de micronização, analisam em tempo real o tamanho ou o formato da partícula.⁵⁹ Este é um grande diferencial, pois se abre a possibilidade de avaliação do processo em tempo real e, principalmente, da análise de um universo de partículas muito superior à análise *off line* (fora de linha), na qual uma pequena amostra comparativa ao todo do lote é coletada e, desta, uma alíquota ainda menor é analisada. Incorre-se, portanto, no risco de resultados específicos de uma parte muito ínfima do lote, gerando resultados eventualmente contraditórios.

Há de se destacar ainda a importância do perfil cristalográfico do IFA. Sabe-se que os insumos farmacêuticos, tanto ativos quanto excipientes, podem apresentar perfis cristalográficos muito diversos e tais características podem impactar diretamente no processamento, na biodisponibilidade e na estabilidade da formulação final. Há relatos de diferentes polimorfos de efavirenz, entretanto, comercialmente apenas a forma I já foi encontrada, sendo esta a disponibilizada pelas três farmoquímicas fornecedoras de Farmanguinhos.

Este polimorfo específico tem de ser controlado durante a aprovação do lote pelo controle de qualidade. Mais uma vez, há de se mencionar a possibilidade de controle *in situ* durante a etapa de cristalização. Diversos trabalhos citados na literatura apresentam casos de avaliação do processo de cristalização por meio de técnicas diversas.^{60, 61, 62}

O processo de micronização, todavia, em função da força mecânica nele envolvida, também pode ser responsável por alterações na estrutura cristalina do IFA, seja com a geração de um novo polimorfo, seja com a amorfização do fármaco, ou, até mesmo, uma conjugação destas alterações, as quais também devem ser devidamente controladas.

Mais do que a avaliação *in situ* ou *on line* dos processos citados, é altamente relevante destacar-se as possibilidades de *Quality by Design* aplicado a estes casos. A possibilidade de exclusão de algumas etapas de controle de qualidade em função do conhecimento pleno do processo de fabricação pode reduzir os tempos de processamento e garantir um material mais uniforme.

b) Excipientes

Os excipientes escolhidos, sua concentração e as características que podem influenciar o desempenho do medicamento ou do processo de fabricação devem ser discutidos em relação às suas respectivas funções. Isto deve incluir todas as substâncias utilizadas na fabricação do medicamento, independentemente de aparecem no produto acabado ou não (por exemplo, coadjuvantes). Se for o caso, a compatibilidade dos excipientes também deve ser estabelecida. A capacidade dos excipientes para exercer a função pretendida e realizá-la por todo prazo de validade previsto para o medicamento também deve ser demonstrada. As informações sobre o desempenho do excipiente podem ser usadas, conforme o caso, para justificar a escolha e os atributos de qualidade do excipiente e apoiar a justificativa da especificação do medicamento.

Tabela 3 - Comparação dos excipientes utilizados na formulação do produto Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos fabricado por Farmanguinhos x Formulação do produto Stocrin[®] fabricado pela empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Efavirenz 600 mg genérico		Stocrin [®]	
<i>Excipiente</i>	<i>Função</i>	<i>Excipiente</i>	<i>Função</i>
Celulose Microcristalina 101	Diluyente	Celulose Microcristalina	Diluyente
Croscarmelose Sódica	Desintegrante	Croscarmelose Sódica	Desintegrante
Lauril sulfato de Sódio	Tensoativo	Lauril sulfato de Sódio	Tensoativo
Hidroxipropilcelulose	Aglutinante	Hidroxipropilcelulose	Aglutinante
Lactose Monoidratada <i>Spray-Dried</i>	Diluyente	Lactose Monoidratada	Diluyente
Estearato de Magnésio	Lubrificante	Estearato de Magnésio	Lubrificante
Hidroxipropilmetilcelulose 2910 (Hipromelose 2910)	Polímero de revestimento	Hipromelose (E464)	Polímero de revestimento
Dióxido de Titânio	Opacificante	Dióxido de Titânio	Opacificante
Óxido de Ferro Amarelo	Corante	Óxido de Ferro Amarelo (E172)	Corante
Poli(etilenoglicol) (Macrogol)	Plastificante	Macrogol 400	Plastificante

As formulações do medicamento genérico Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos e do medicamento de referência Stocrin^{®63}, quando comparadas (Tabela 3), demonstram

equiparação qualitativa, pois os excipientes são os mesmos, e todas as substâncias empregadas são de uso rotineiro na produção farmacêutica, preservando-se suas funções clássicas.

A semelhança ou coincidência da formulação qualitativa, entretanto, é uma falácia de riscos significativos para o desenvolvimento do produto como um todo. O primeiro ponto a ser destacado refere-se, obviamente, à possível discrepância em termos quantitativos. Modificações nos percentuais da composição, por si só, podem ser suficientes para gerar propriedades finais da forma farmacêutica ou requisitar processos de fabricação bastante diversos.

Adicional e particularmente importante, porém, são os efeitos de funcionalidade. Os nomes químicos usualmente atribuídos a alguns excipientes não traduzem de forma plena suas características. Quando se fala, por exemplo, utilizando-se um excipiente presente na formulação, “estearato de magnésio”, não se aborda, de fato, tudo o que se pode saber sobre este excipiente. Há diversas formas deste insumo no mercado, sabendo-se que variações na estrutura cristalina, na área superficial, na densidade, entre outras propriedades, podem acarretar alterações de grande relevância para o produto final. O mesmo pode-se dizer da croscarmelose sódica e da hidroxipropilcelulose, por exemplo, apenas para restringir-se aos excipientes encontrados nas formulações citadas.

Esta discussão enquadra-se no cenário de funcionalidade de excipientes, um conceito que, apesar de antigo, ainda encontra muita confusão no ambiente profissional e o qual, particularmente no caso brasileiro, é desconsiderado em boa parte das discussões sobre produção de insumos e produtos farmacêuticos.

3.2.1.2. Desenvolvimento da formulação

a) Aspectos gerais

Diante do cenário do licenciamento compulsório do medicamento Efavirenz 600 mg, Farmanguinhos atuou como agente explorador das patentes licenciadas 1100250-6 e 9608839-7 para fins de uso público não-comercial, no âmbito do Programa Nacional de DST/AIDS, nos termos da Lei n.º 9.313 de 13/11/1996⁶⁴, e o detentor titular da patente, a empresa Merck Sharp & Dohme, foi designado como fornecedor obrigatório de todas as informações

necessárias e suficientes à efetiva reprodução dos objetos protegidos, devendo a União assegurar a proteção cabível dessas informações contra a concorrência desleal e práticas comerciais desonestas.

Na prática, apesar da previsão legal, os detalhes da formulação e do processo de fabricação do Stocrin[®] nunca chegaram ao conhecimento de Farmanguinhos, e sua equipe técnica teve, portanto, de seguir um desenvolvimento absolutamente próprio e autônomo.

De certa forma, esta parte do desenvolvimento já está hoje incorporada à legislação nacional. Mas o CTD é mais criterioso, exigindo um resumo para descrever o desenvolvimento da formulação, incluindo a identificação dos atributos críticos para a qualidade do medicamento, levando em consideração o uso pretendido e a via de administração. Informações de projetos experimentais formais podem ser úteis na identificação de variáveis críticas ou interativas que podem ser importantes para garantir a qualidade do medicamento.

Tal resumo, não solicitado nos dossiês para registro de medicamentos junto à ANVISA, deve destacar a evolução do planejamento da formulação, do conceito inicial até o projeto final. Este resumo deve também levar em consideração os critérios de escolha de todos os componentes do produto (por exemplo, as propriedades do fármaco, dos excipientes, do sistema de fechamento, de qualquer dispositivo de dosagem relevante, etc.), o processo de fabricação, e, se for o caso, os conhecimentos adquiridos com o desenvolvimento do medicamento genérico. Apesar de tais informações serem também solicitadas pela ANVISA, mas em formato diferente do preconizado no CTD, este detalhamento explicativo não faz parte das exigências da legislação nacional.

Atualmente a Agência exige a apresentação dos resultados obtidos durante o desenvolvimento final do produto, sendo que seu histórico, contemplando etapas iniciais de avaliação da formulação e resultados prévios, são requisitados apenas pelo CTD.

Qualquer variação de excipiente incluído na fórmula do lote (item 3.2.P.3.2 do CTD) deve ser justificada na seção Desenvolvimento Farmacêutico. Esta justificativa pode muitas vezes ser baseada na experiência adquirida durante o desenvolvimento ou na rotina de fabricação.

Informações de estudos comparativos *in vitro* (por exemplo, a dissolução) ou *in vivo* (por exemplo, a bioequivalência) que vinculam as formulações clínicas à formulação comercial proposta descrita no item 3.2.P.1 do CTD devem ser resumidas e fornecida uma referência cruzada. Quando são feitas tentativas para estabelecer uma correlação *in vitro* / *in vivo*, devem ser apresentados os resultados desses estudos e uma referência cruzada dos

estudos. Uma correlação de sucesso pode auxiliar na seleção de critérios de aceitação de dissolução apropriados, e pode reduzir potencialmente a necessidade de realizar estudos adicionais de biodisponibilidade relativa em função de alterações pós-registro no produto ou em seu processo de fabricação.

Nesta etapa, Farmanguinhos preparou-se tecnicamente para o desenvolvimento da referida formulação de forma consistente, através de ações articuladas com os vários segmentos que compõem a cadeia farmacêutica.

Desse processo multidisciplinar de desenvolvimento, uma equipe qualificada pertencente ao quadro funcional de Farmanguinhos participou das diversas etapas, subdivididas da seguinte forma:

- Disponibilização de substância química de referência (SQR).
- Definição da especificação do fármaco.
- Padronização do método analítico utilizado para o IFA e para o medicamento.
- Pré-qualificação dos produtores / fornecedores de IFA.
- Aquisição do fármaco.
- Análise do fármaco adquirido.
- Análise do medicamento de referência.
- Fabricação de lotes experimentais.
- Fabricação de lotes pilotos.
- Transposição de escala (de lote piloto para lote industrial).
- Definição da especificação do Efavirenz 600 mg.
- Estudo de estabilidade acelerada.
- Estudo de estabilidade de longa duração.
- Estudo de equivalência farmacêutica.
- Estudo de bioequivalência.
- Elaboração do dossiê de registro na ANVISA.
- Pedido de registro de produto na ANVISA.

O desenvolvimento de um medicamento vai muito além dos testes de formulação, sendo que diversas variáveis estão vinculadas a esta etapa do processo. Do ponto de vista técnico, vários são os fatores a serem avaliados antes mesmo dos primeiros testes. Entre eles, destaca-se a avaliação do medicamento de referência.

Para o desenvolvimento de medicamentos genéricos⁶⁵, há uma exigência regulatória de que a formulação proposta seja equivalente farmacêutica ao medicamento de referência, o qual, como já mencionado, no caso do Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos é o

Stocrin[®], fabricado pela empresa MSD. Assim, a primeira atividade foi a aquisição deste medicamento para avaliação de suas características e planejamento das etapas para alcançar o objetivo de ter uma formulação com equivalência farmacêutica e bioequivalência frente a ele.

Os desenvolvimentos analítico e farmacotécnico caminharam praticamente em paralelo, como é comum nesta etapa dos projetos de desenvolvimento, mas esta interação foi mais intensa em função do prazo mais restrito do caso em tela.

Como já mencionado, no início do desenvolvimento as monografias do efavirenz matéria-prima e produto acabado não se encontravam disponíveis em nenhum compêndio oficial. A equipe de Farmanguinhos trabalhou arduamente no desenvolvimento e validação de metodologia para análise do IFA, e esta foi adaptada para o produto acabado. Posteriormente, em 2008, a OMS publicou o 1^o Suplemento da 4^a edição da Farmacopeia Internacional, introduzindo a monografia oficial de efavirenz matéria-prima, o que agregou subsídios para a elaboração da monografia de Farmanguinhos.

A primeira consideração a ser levantada pela equipe do desenvolvimento foi em relação à classificação biofarmacêutica do ativo, como mencionado acima. Fármacos de classe II, como o efavirenz, são críticos em relação ao teste de dissolução, pois não apresentam comportamento adequado em meio aquoso, na faixa fisiológica de pH, e podem requerer o uso de tensoativos.⁶⁶ Estes compostos têm como função diminuir a tensão interfacial entre o soluto e o solvente em que está contido e assim facilitar a dissolução.

A dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas orais é um pré-requisito para sua biodisponibilidade, daí a sua importância no desenvolvimento de novas formulações. No desenvolvimento de um teste de dissolução, é fundamental que as condições sejam as mais relevantes possíveis, ou seja, próximas à condição fisiológica, de modo que os dados obtidos com o teste de dissolução *in vitro* sejam similares ao desempenho do medicamento *in vivo*.^{67, 68, 69}

Outra questão é que a formulação a ser desenvolvida apresentava ainda uma dificuldade adicional, a qual estava ligada à dosagem do medicamento. Para fármacos de baixa solubilidade, quanto maior a dosagem, maior será a dificuldade de dissolução. Além disso, sendo uma forma farmacêutica sólida para administração oral, o tamanho do comprimido não poderia ser muito grande, uma vez que um volume excessivo acarretaria dificuldades de deglutição por parte dos pacientes, os quais muitas das vezes já estão debilitados e/ou acometidos por outras patologias além da SIDA.

Os primeiros lotes experimentais, realizados em pequena escala, foram iniciados com o princípio ativo disponível na oportunidade, o qual era de um dos fabricantes nacionais

participantes da força-tarefa. Mas neste momento ainda não existia nenhuma especificação diferenciada para o IFA no que tange a aspectos normalmente não obrigatórios nas monografias farmacopeicas. Os resultados iniciais da avaliação destes lotes quanto ao perfil de dissolução frente ao referência nacional (Stocrin[®]) demonstraram claramente a necessidade de melhoramento das formulações testadas, pois apresentaram taxa de dissolução menor, ou seja, nenhuma delas atingiu um perfil de dissolução equivalente ao do medicamento referência.

Este tipo de resultado pode significar dificuldade de desintegração dos comprimidos (etapa prévia e essencial à dissolução) ou dissolução inadequada do próprio princípio ativo, já esperada, considerando que o efavirenz é, conforme declarado anteriormente, um fármaco da classe II.

Em relação à dissolução, dois parâmetros são essencialmente impactantes com relação às propriedades físico-químicas do insumo: área superficial e cristalinidade.

Pela equação de Noyes-Whitney, há uma relação inversamente proporcional entre a dissolução e a área superficial: quanto maior a área superficial apresentada pelo IFA, mais rapidamente ocorrerá sua dissolução.⁷⁰

Em relação à cristalinidade, as variações são mais diversas. Primeiramente, é preciso distinguir entre insumos cristalinos e amorfos. Estes últimos têm sido utilizados em alguns casos pois, em função do seu perfil termodinamicamente favorável à dissolução, podem trazer resultados significativamente melhores.⁷¹ Eles apresentam, entretanto, a desvantagem de serem, de uma forma geral, mais instáveis, podendo tanto favorecer a degradação do insumo⁷² quanto a sua conversão à forma cristalina⁷³. Em relação aos insumos com estrutura cristalina, é comum haver uma desuniformidade de resultados de dissolução em função de variações polimórficas, sendo que cada forma pode apresentar resultados de perfis de dissolução severamente diferentes.⁷⁴

No caso específico do efavirenz, demonstrou-se experimentalmente que o fármaco apresentava-se na forma cristalina, sendo a mesma caracterizada como forma I – aquela descrita na patente do medicamento referência, (resultados internos de Farmanguinhos). As técnicas de maior relevância para tal caracterização foram calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difração de raios X (DRX).

Assim, excluindo-se o fator de impacto por se estar trabalhando com um polimorfo eventualmente diferente daquele presente no medicamento de referência, restava a avaliação de área superficial. Na prática farmacêutica, entretanto, é muito comum alterar-se tal parâmetro por meio de variações de tamanho de partícula.

Logo, como primeira medida para tentar resolver o problema, avaliou-se o impacto da redução do tamanho de partícula do ativo, que é uma ação clássica nestes casos.

Teoricamente, quanto menor o tamanho de partícula, maior é a taxa de dissolução. Nem sempre, entretanto, isso ocorre, devido ao aumento das interações eletrostáticas entre as partículas menores geradas. Por isso, não há uma correlação entre dissolução e tamanho de partícula, pois a diminuição de seu tamanho pode, na realidade, acarretar a formação de aglomerados, os quais, por fim, apresentam área superficial menor que as partículas antes de sua redução.

Diante deste fato, baseando-se em vasta literatura sobre o tema^{75, 76, 77, 78}, o corpo técnico sugeriu uma avaliação pormenorizada da dissolução do princípio ativo micronizado e não micronizado, sem a presença dos excipientes. Este método é chamado dissolução por dispersão (referenciado como *dispersion* ou *powder dissolution* em Inglês). Apesar de não ser um método farmacopéico, tal abordagem é muito utilizada na literatura, encontrando-se cada vez mais estudos com seu uso, inclusive, atualmente, alguns referentes ao próprio Efavirenz.^{79, 80}

Estes estudos demonstraram que o IFA micronizado tinha um grande incremento no seu perfil de dissolução.

A partir daí foram realizados outros estudos de dissolução da matéria-prima micronizada na presença de excipientes constituintes da formulação a fim de avaliar possíveis interferências. Estes testes forneceram informações importantes para o desenvolvimento da formulação final.

Tais testes de dissolução ocorreram da maneira clássica: os ensaios são realizados com a dispersão do pó (ou da forma farmacêutica) nas cubas do dissolutor, e procedidas coletas amostrais periódicas (em tempos previamente estabelecidos). Tais amostras são preparadas conforme se mostre necessário (em função de ser ou não preciso diluí-las), submetidas ou não à separação por CLAE, e sua concentração no meio medida por método espectrofotométrico, com leitura de absorvância na região do ultravioleta e visível (UV-VIS). No caso do efavirenz, a leitura ocorre em 248 nm, não havendo necessidade de uso de CLAE no ensaio.

Este procedimento representa, antes de tudo, a necessidade de preparo de várias amostras, as quais devem ser cuidadosamente coletadas, em local específico da cuba. As vidrarias utilizadas devem estar previamente calibradas, e há o eventual uso de pipetadores automáticos. Entretanto, a questão de maior impacto é a impossibilidade de se conhecer o comportamento completo do perfil de dissolução, já que as amostras são coletadas em tempos específicos – os quais são, em geral, não superiores a 7 pontos –, para que se possa traçar um

perfil coerente. Isto significa que eventuais variações, como alterações momentâneas da taxa de dissolução em algum momento específico do ensaio, paralelamente à possibilidade de alteração da forma cristalina do insumo em contato com o meio de dissolução, podem ocorrer e tornar-se desconhecidas do avaliador, em função da metodologia não se mostrar discriminatória para tais eventos.

Em função disso, cada vez mais novas técnicas de avaliação *in situ* estão sendo aplicadas ao controle dos ensaios de dissolução.

Ao longo dos testes para avaliação das especificações do fármaco e da formulação, foram produzidos 25 lotes experimentais até a obtenção de uma fórmula final.

Diante dos resultados alcançados até então, em dezembro de 2007, Farmanguinhos acreditou ter concluído o desenvolvimento do medicamento Efavirenz comprimidos revestidos 600 mg, assim como das metodologias analíticas para avaliação de tal produto e do seu IFA. Foram fabricados 3 lotes-pilotos para compor as exigências referentes ao pedido de registro no Brasil junto à ANVISA.

O produto foi submetido ao estudo de equivalência farmacêutica, objetivando a comprovação de que o medicamento genérico continha o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica que o medicamento de referência. Este estudo é *in vitro* e baseia-se nos testes físico-químicos e na avaliação do perfil de dissolução conforme preconizado pelo Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução publicado pela ANVISA.⁸¹ Os resultados deste estudo de equivalência farmacêutica foram positivos, de acordo com a metodologia analítica estabelecida.

Os lotes também foram utilizados para o estudo de estabilidade, o qual, seguindo a legislação vigente³⁶, foi realizado nas condições acelerada (temperatura de 40°C e umidade relativa de 75%) e de longa duração (temperatura de 30°C e umidade relativa de 75%). Tal estudo foi concluído com resultados satisfatórios.

Ainda para atendimento aos requisitos sanitários do tipo de registro a ser pleiteado na ANVISA (como medicamento genérico), o produto foi submetido ao estudo de bioequivalência. Este estudo (de bioequivalência para medicamentos genéricos, ou de biodisponibilidade relativa para medicamentos similares ou novos) é o último a ser realizado no desenvolvimento tecnológico de novas formulações. É o padrão para comprovação da intercambialidade das formulações, conforme preconizado na legislação sanitária. A aprovação nos testes *in vivo* corroboram a aplicação e a eficiência da avaliação realizada nas condições estabelecidas para os testes *in vitro*, apesar de nem sempre ser possível se estabelecer de forma direta uma correlação entre os dois tipos de ensaio.

Os resultados da bioequivalência mostraram que o produto Efavirenz comprimidos revestidos 600 mg de Farmanguinhos não era bioequivalente ao medicamento de referência – Stocrin[®]. As curvas de concentração plasmática do fármaco demonstravam que o perfil do medicamento de Farmanguinhos era inferior ao do medicamento de referência.

A bioequivalência é soberana em qualquer situação. Testes *in vitro* colaboram para prever o resultado de ensaios biofarmacocinéticos, mas nem sempre isso é verdade, conforme demonstrado neste caso. O insucesso de uma bioequivalência pode ocorrer por vários fatores, tais como problemas com a matéria-prima, a formulação ou a metodologia.

A primeira hipótese foi descartada, uma vez que as avaliações de tamanho de partícula, polimorfismo e outras propriedades físico-químicas estavam coerentes com as especificações. Assim, chegou-se à conclusão de que o problema foi basicamente de metodologia, que não era capaz de discriminar as formulações teste e de referência no ensaio de perfil de dissolução. É importante ressaltar que as condições empregadas nesse teste foram baseadas em trabalhos da literatura.⁸²

Foi observada uma grande quantidade de pó (grânulos) na cuba do dissolutor para a amostra do lote-piloto do medicamento genérico em questão ao final do processo de dissolução. Durante o ensaio foi observado que a velocidade de agitação (50 rpm) não estava sendo suficiente para suspender o pó do fundo da cuba em todas as formulações, com única exceção do Stocrin[®], gerando uma estagnação no processo de dissolução.

De acordo com os resultados obtidos foi possível observar que todas as formulações testadas, independentemente do fabricante do IFA, apresentaram um baixo percentual de dissolução frente ao medicamento de referência.

Em abril de 2008 foi validada uma nova metodologia de dissolução que reproduziu o resultado do primeiro estudo de bioequivalência. Esta nova metodologia passou a ser uma importante ferramenta para o desenvolvimento galênico finalizar a formulação do Efavirenz comprimidos revestidos 600 mg.

Em função dos resultados obtidos, ficou evidente que a velocidade de 75 rpm teve efeito pronunciado na cinética de dissolução, evitando a estagnação do processo, conforme ocorria com 50 rpm. Para o medicamento de referência, a alteração não foi tão significativa no perfil da curva. O aumento da velocidade de agitação não fez com que o método perdesse seu poder discriminativo entre diferentes formulações.

O Laboratório de Tecnologia Farmacêutica preparou também um lote experimental com maior quantidade de agente desintegrante (croscarmelose sódica), numa tentativa de

otimizar a formulação. Essa amostra apresentou-se melhor frente às anteriores, conseguindo um perfil de dissolução mais semelhante ao do Stocrin[®].

Diante destes dados, foi cogitada a possibilidade de aumentar a quantidade de lauril sulfato de sódio (LSS) no comprimido com a finalidade de incrementar a molhabilidade, otimizando a dissolução. Tal concentração foi então alterada e foi realizado um perfil de dissolução por dispersão da matéria-prima pura, com LSS na concentração anterior e com LSS na nova porcentagem.

A análise detalhada do histórico de testes realizados para o desenvolvimento da formulação deixou claro que não houve nenhuma racionalização, como o uso de sistemas inteligentes (*expert systems*), ou qualquer abordagem que se assemelhasse ao QbD. Com isso, diante do fracasso no primeiro estudo de bioequivalência, a equipe técnica mais uma vez utilizou-se de seu conhecimento da área de formulação de forma empírica, sem poder dispor de instrumentos que indicassem de forma mais parametrizada as possíveis razões para os resultados obtidos.

Fica claro, assim, que parte dos desafios encontrados poderiam ser mitigados frente ao uso de ferramentas mais apropriadas, adequadas à filosofia QbD, em que os dados são analisados de maneira mais sustentada e racional. A implantação da abordagem QbD, portanto, pode trazer resultados imediatos e impactantes para o desenvolvimento de novos produtos em Farmanguinhos.

Mesmo neste cenário adverso, conseguiu-se, com esforço adicional, uma nova formulação. Devido à urgência do projeto e aos resultados promissores da mesma, resolveu-se realizar um novo estudo de bioequivalência em julho de 2008, sem aguardar pelos resultados do estudo de estabilidade. O resultado do novo ensaio de bioequivalência foi, enfim, satisfatório.

Essa nova formulação foi então submetida ao estudo de estabilidade conforme a legislação vigente. Tanto a estabilidade acelerada – apresentada no dossiê de registro – quanto a de longa duração – concluída após a concessão do registro pela ANVISA – foram finalizadas com resultados aprovados.

b) Excessos de substância ativa

Em geral, o uso de um excesso de substância ativa para compensar a degradação durante o processo de fabricação ou na vida de prateleira de um produto, ou até mesmo para prolongar sua vida de prateleira, não é recomendado.

Os excessos na fabricação do medicamento, mesmo que não apareça no produto final formulado, deve ser justificada considerando a segurança e eficácia do produto.

Devem ser fornecidas informações sobre a quantidade do excedente, da razão para o excesso (por exemplo, para compensar as perdas esperadas durante o processo de fabricação), e justificativa para a quantidade de sobrecarga. O excedente deve ser descrito claramente na quantidade de substância ativa listada na fórmula padrão do lote.

Não se aplica a análise e justificativa deste item, pois não foi utilizado um excesso de substância ativa na formulação do produto Efavirenz 600 mg para compensar a degradação durante o fabrico ou na vida útil.

c) Propriedades físico-químicas e biológicas

As propriedades físico-químicas e biológicas relevantes para segurança, desempenho e fabricação do medicamento devem ser identificadas e discutidas. Isto inclui as implicações fisiológicas do fármaco e atributos da formulação.

3.2.1.3. Desenvolvimento do processo de fabricação

A seleção, o controle e qualquer melhoria do processo de fabricação descrito no item 3.2.P.3.3 (ou seja, destinado a lotes de produção comercial) deve ser explicada. É importante considerar os atributos críticos da formulação, juntamente com as opções disponíveis, a fim de direcionar a seleção do processo de fabricação e confirmar a adequação dos componentes e dos equipamentos utilizados. Os estudos de desenvolvimento devem servir de base para melhoria e validação de processos, verificação de processo contínua (quando aplicável), e quaisquer requisitos de controle de processo, incluindo atributos microbiológicos, físicos e

químicos. O conhecimento obtido com estudos de desenvolvimento do processo pode ser usado, conforme o caso, para justificar a especificação do medicamento (item 3.2.P.5.6).

O programa de desenvolvimento de processo de fabricação ou de melhoria de processos deve identificar quaisquer parâmetros críticos do processo que devam ser monitorados ou controlados (por exemplo, ponto final de granulação) para garantir que o produto atende a qualidade desejada.

Diferenças significativas entre os processos de fabrico utilizados para produzir lotes para ensaios clínicos (estudos de segurança, eficácia, biodisponibilidade e bioequivalência) ou estudos de estabilidade primária e o processo descrito no item 3.2.P.3.3 devem ser discutidas. A discussão deve resumir a influência das diferenças no desempenho, manufaturabilidade e qualidade do produto.

As informações devem ser apresentadas de uma forma que facilite a comparação dos processos e as correspondentes informações de análises de lote (item 3.2.P.5.4). As informações devem incluir, por exemplo, a identidade (por exemplo, número de lote) e a finalidade dos lotes produzidos (número de lote do estudo de bioequivalência, por exemplo), o local de fabrico, o tamanho do lote e quaisquer diferenças significativas de equipamento (por exemplo, diferente desenho, princípio de funcionamento e capacidade).

A fim de proporcionar flexibilidade para futuras melhorias no processo, ao descrever o desenvolvimento do processo de fabricação, é útil detalhar sistemas de medição que permitam o monitoramento de atributos críticos ou pontos finais de processo. Recolher dados do monitoramento durante o desenvolvimento do processo de fabricação pode fornecer informações úteis para melhorar a compreensão do processo como um todo. Devem ser descritas as estratégias de controle de processo que fornecem capacidade de ajustes para garantir o controle de todos os atributos críticos.

Pode ser indicada uma avaliação da capacidade do processo em fornecer, de modo confiável, um produto com a qualidade pretendida (por exemplo, o desempenho do processo de fabricação sob diferentes condições operacionais, escalas ou equipamentos). Uma compreensão da robustez do processo pode ser útil na avaliação e redução de risco e para apoio à produção e melhoria de processos futuros, especialmente em conjunto com o uso de ferramentas de gerenciamento de risco.

A avaliação dos testes realizados durante o desenvolvimento do produto Efavirenz 600mg, como relatado anteriormente, explicita uma metodologia aleatória, fortemente alicerçada no conhecimento e na experiência do grupo envolvido, não havendo em nenhum momento o uso de ferramentas “inteligentes”.

Todas as etapas presentes no processo de produção do medicamento estão amplamente reportadas na literatura técnico-científica como passíveis de alguma avaliação por meio de PAT, envolvendo a criação de um espaço de projeto que pudesse ser definido e utilizado posteriormente para questões regulatórias.

As ferramentas disponíveis especificamente para a produção e avaliação do IFA já foram abordadas no item específico e não serão novamente discutidas aqui.

De forma resumida e esquemática, o processo de fabricação dos comprimidos revestidos de Efavirenz 600 mg contempla as seguintes operações unitárias:

- granulação úmida em granulador de alto cisalhamento (*high shear*);
- secagem em leito fluidizado;
- calibração em moinho;
- mistura em misturador em V;
- compressão em compressora rotativa;
- revestimento em drageadeira.

a) Granulação via úmida

Dentre todas as etapas envolvidas na fabricação de comprimidos a partir de granulação úmida, talvez a própria etapa de granulação seja a mais crítica em termos de dificuldade de caracterização do processo e realização do controle em tempo real. A criticidade dessa operação unitária está relacionada ao fato de que as propriedades do produto final podem ser drasticamente influenciadas pelas propriedades dos grânulos obtidos. Os efeitos de uma operação de granulação úmida em *high-shear* pobremente planejada ou controlada podem não ser evidentes até que o produto final seja fabricado e testado. Assim, há grande oportunidade para uma economia substancial de recursos se o desempenho do produto final puder ser previsto no momento em que a granulação for executada.⁸³

As medidas devem ser realizadas *in line*, uma vez que a amostragem para subsequente análise *ex situ* acarreta alterações significativas nas propriedades físicas do granulado que potencialmente invalidam os dados resultantes.

Algumas ferramentas disponíveis para o monitoramento do processo são: controle de processo estatístico multivariado, NIR e monitoramento acústico passivo.⁸³

b) Secagem em leito fluidizado

O leito fluidizado é um equipamento de aplicações diversas na indústria farmacêutica. Pode tanto ser usado no revestimento de sólidos, na granulação e, principalmente, na secagem de pós e granulados. Esta última função foi a particularmente usada no caso do processo do Efavirenz.

Lourenço e colaboradores⁸⁴, por meio de aplicação de PAT associado ao desenho estatístico de experimentos (DoE), conseguiram melhorar um processo industrial já estabelecido, sem custos adicionais significativos, aumentando a consistência e a qualidade do produto, com uma variabilidade associada muito reduzida. Os autores utilizaram um analisador de umidade *in-line* por meio de tecnologia de ressonância de microondas em um processo de granulação.

Outra abordagem para o monitoramento em tempo real é o acoplamento de duas técnicas, como uma câmera topográfica e métodos de emissão acústica, como usaram Leskinen e colaboradores.⁸⁵ Estes autores conseguiram um monitoramento de tamanho de partícula sobre uma larga faixa de valores, conseguindo detectar as três fases do processo de granulação (mistura, aglomeração e secagem).

c) Calibração em moinho

Esta etapa de calibração visa à uniformização dos grânulos previamente à inclusão de outros excipientes antes da compressão. Trata-se, de fato, de uma etapa de moagem, em que ocorre redução do tamanho de grânulos grandes. O tamanho dos mesmos é essencial para evitar problemas posteriores de segregação, desuniformidade de conteúdo, sub ou sobre-lubrificação etc.

Nalluri e colaboradores⁵⁹ usaram sistemas analisadores dinâmicos de imagens em um moinho cônico e, em uma comparação entre avaliações *in line*, *on line* e *at line*, mostraram que as medidas *on line* foram mais robustas como ferramenta PAT. Com isso, conseguiram detectar alterações no desempenho do processo no início de seu aparecimento, evitando potenciais defeitos de qualidade. Além disso, conseguiram uma maior compreensão dos fatores que impactavam o material e o processo, essencial à implantação de uma abordagem QbD.

d) Mistura

A mistura de pós sofre influência de inúmeros fatores físico-químicos, tais como concentração, tamanho e formato de partícula, densidade, entre outros. As condições ambientais, como temperatura, umidade e carga estática podem tornar a situação ainda mais complexa e sua caracterização de difícil realização.⁸⁶

De forma a tornar o método de avaliação ainda mais trabalhoso, a prática padrão em processos de mistura em sistemas farmacêuticos envolve o processamento em um misturador por um tempo pré-determinado, após o qual amostras são removidas do misturador com um amostrador e então analisadas por algum método físico-químico para determinação da distribuição de concentração do princípio ativo. Se os resultados analíticos indicarem uniformidade de conteúdo, então os materiais misturados são liberados para posterior processamento. Esta foi a abordagem seguida por Farmanguinhos e é aquela comum a todas as empresas que não têm qualquer tipo de monitoramento por PAT implantado.

Este método convencional envolve procedimentos invasivos. Erros significativos de amostragem estão normalmente associados com o uso de amostradores. Tais dispositivos perturbam o leito de pós e comprometem a validade das amostras coletadas. Se existirem variações no tamanho de partículas entre os componentes individuais, deve haver preocupação com segregação durante o fluxo do pó para o compartimento do amostrador. No caso do efavirenz, por este ser micronizado, seu tamanho de partícula é muito menor que a maioria dos excipientes presentes na formulação.

Outro fator significativo que contribui para o erro associado com tal amostragem invasiva é a variabilidade entre operadores durante a execução da amostragem. Qualquer alteração no ângulo de inserção ou deslocamento do amostrador pode afetar o fluxo de pós para o interior do mesmo. Garcia, Elsheimer e Tarczynski⁸⁷ estimaram que aproximadamente 75% da variação total na mistura de pós era atribuída à amostragem.

Embora haja pesquisadores dedicando-se à tentativa de identificar um amostrador ideal, técnicas não invasivas de amostragem poderiam diminuir consideravelmente os erros relacionados à mesma. Isto estaria de acordo com a recomendação do FDA, segundo a qual “as empresas deveriam procurar procedimentos alternativos para avaliar a adequação da homogeneidade da mistura quando procedimentos de amostragem tradicionais não se mostrarem capazes de fornecer resultados confiáveis”.⁸⁸

Uma alternativa é o uso de NIR para detecção de materiais nos pós. Como praticamente todos os compostos farmacêuticos importantes exibem algum espectro NIR, este

método fornece um meio de determinação de homogeneidade de todos os componentes em uma mistura.

El-Hagrasy *et al.*⁸⁹ realizaram estudos com ácido salicílico e lactose em misturador tipo V. Os pesquisadores demonstraram que o monitoramento durante toda a mistura acarreta vantagem em termos de maior qualidade do produto. E também provaram que métodos por NIR reduzem erros de amostragem e fornecem a possibilidade de determinação de ponto final de mistura *on line*, com inúmeras vantagens sobre os métodos analíticos convencionais.

No caso do efavirenz, sendo o componente ativo responsável por 50% do pó presente na formulação, a uniformidade não é o fator mais impactante na problemática do processo de fabricação. Ainda assim, é um fator preponderante e deve ser devidamente controlado.

No caso de uniformidade de mistura durante a lubrificação, excipientes tipicamente empregados (estearato de magnésio – presente na formulação do produto – e estearil fumarato de sódio) apresentam muitas bandas nítidas na região espectral NIR devido a vibrações C-H nas cadeias de ácidos graxos. Considerando-se que a sub- ou sobre-lubrificação da mistura e, por conseguinte, dos comprimidos pode trazer consequências relevantes para o produto final, esta é uma abordagem interessante.

O monitoramento em tempo real obedece ainda às duas “regras de ouro” de Allen⁹⁰: (1) o pó deve sempre ser amostrado com o sistema em movimento; e (2) a amostragem deve ser realizada em pequenos incrementos de tempo. Nenhuma das duas regras pode ser obedecida com o uso do sistema de “flautas” para amostragem. Outra questão de improvável abordagem pelos métodos tradicionais é a eventual segregação durante a descarga dos pós, seja do equipamento para uma barrica de armazenagem ou para outro equipamento.

Por fim, produtos em escala industrial, particularmente aqueles de alta dosagem, como é o caso do efavirenz, geralmente contemplam lotes de alta massa. Isto significa a necessidade de misturadores de grande volume. No caso em tela, sendo o produto micronizado, a densidade final do pó torna-se ainda menor, o que, adicionalmente, também eleva o volume do pó. Assim, o uso de flautas é dificultado, pois regiões específicas do equipamento tornam-se inacessíveis e, portanto, a avaliação do sistema como um todo, impraticável. A etapa de validação de processo, por sua vez, pode sofrer sérios riscos à sua robustez de conclusões em função de fatores como esses.

e) Compressão

A espectroscopia na região de infravermelho próximo é uma ferramenta bem estabelecida para medidas rápidas e não destrutivas da concentração de IFA nas formas de dosagem sólidas e vários exemplos têm sido relatados na literatura.

As vantagens de NIR incluem a habilidade de acessar a uniformidade de conteúdo do IFA durante toda a operação de compressão, incluindo pontos iniciais e finais de processo, quando os comprimidos podem ser descartados de forma conservadora devido a suspeitas de não uniformidade durante tais períodos de operação. Além disso, uma medida da distribuição verdadeira de IFA em quantidades muito maiores de unidades farmacêuticas acarreta uma compreensão muito mais clara dos parâmetros de processo que afetam um atributo de qualidade crítico do produto final.

Acoplados aos modelos NIR podem estar outros parâmetros físicos, como dureza e dissolução, tornando a tecnologia uma abordagem de acesso rápido à qualidade do produto durante todo o processo de fabricação. Este conhecimento da qualidade do produto final e de sua relação com o processo forma a fundamentação do conceito da qualidade pelo planejamento, enaltecido pelo FDA.

Outra possibilidade de uso de PAT na compressão farmacêutica é na previsão de perfis de dissolução em comprimidos intactos empregando técnicas de NIR, como demonstrado por Blanco e colaboradores.⁹¹

Atualmente, na indústria farmacêutica a uniformidade de conteúdo de 10-30 comprimidos é considerada representativa de um lote que pode incluir milhões de unidades. Os resultados obtidos a partir desta amostra minúscula são estatisticamente projetados para todas as unidades fabricadas. Mesmo se os 30 comprimidos forem analisados, apenas 0,00075% dos comprimidos produzidos seriam analisados caso o lote fosse de 4.000.000 de comprimidos, o que não é um lote incomum para as fábricas automatizadas e com equipamentos de larga escala existentes em muitas empresas. Os métodos atuais para a medição de teor de fármaco fornecem muito pouca compreensão do processo de fabricação devido ao número ínfimo de unidades analisadas, e não dão suporte à iniciativa de PAT, que é elencada pelo FDA como uma das ferramentas mais importantes para a melhoria da qualidade e eficiência na fabricação farmacêutica.⁹²

Caban⁹³ apresenta um protótipo que detecta espectros de reflectância difusa de comprimidos em movimento em um cinturão de captação. Segundo a autora, este sistema oferece um mecanismo muito mais rápido para a apresentação do comprimido ao

espectrofotômetro que amostras em bandejas incluídas na maioria dos sistemas NIR disponíveis comercialmente para a determinação de uniformidade de conteúdo.

f) Revestimento

A Tecnologia Analítica de Processo vem se mostrando, junto com a abordagem baseada em risco, um dos elementos fundamentais para a completa implantação de QbD. Neste sentido, a técnica de NIR, como mencionado anteriormente, tem sido extensivamente aplicada como ferramenta analítica em linha (*in-line* e *on-line*) na indústria farmacêutica, farmoquímica e biotecnológica.

O monitoramento preciso da espessura do filme de revestimento, bem como a predição deste parâmetro por meio de uma estratégia de controle adequada, é essencial para os requisitos de qualidade de formas farmacêuticas sólidas, incluindo as características de dissolução.

Neste sentido, Möltgen *et al.*⁹⁴ avaliaram, *in-line*, a espessura do filme por NIR com análise multivariada dos dados durante o processo de revestimento em leito fluidizado. Estes resultados foram comparáveis (com coeficiente de correlação $R^2 > 0,995$) aos obtidos pelas medições feitas por microscopia de varredura confocal a *laser* (CLSM) e análise de tamanho de partícula por difração a laser (LD-PSA).

Além disso, foi possível prever o ponto final de revestimento de forma precisa através do monitoramento em linha por espectroscopia de infravermelho próximo utilizando CLSM e LD-PSA como modelos de calibração.

Gendre e colaboradores⁹⁵ foram capazes de monitorar quantitativamente, de forma acurada, em tempo real, empregando medições por NIR *in-line* no tacho de revestimento, o aumento da massa e a espessura do filme.

Este trabalho demonstrou que a técnica de medição por NIR *in-line* associada com análises multivariadas é adequada ao monitoramento em tempo real da operação de revestimento, de modo a atender aos requisitos do Guia ICH Q8, em especial no que diz respeito à estratégia de controle e redução das análises no produto acabado pela abordagem da PAT.

Além dos casos de monitoramento, cada vez mais estas técnicas estão sendo aprimoradas para o desenvolvimento de sistemas de predição de outros parâmetros.

Um dos parâmetros mais críticos em formulações sólidas é a dissolução. É um critério de aprovação essencial e constante em todas as farmacopéias. Trata-se de uma avaliação demorada, que envolve preparo dos meios de dissolução, equipamentos dedicados ao ensaio por longos períodos, equipamentos acessórios destinados às leituras das amostras coletadas. Além disso, o número de comprimidos avaliados é ínfimo perante o universo amostral de um lote comum de um produto farmacêutico fabricado em escala comercial. E, por fim, os tempos entre etapas de processamento podem tornar-se extremamente longos, enquanto se aguarda os resultados desta avaliação, particularmente nos casos em que os tempos de corrida analítica são extensos.

Diversos trabalhos têm sido relatados na literatura técnico-científica com resultados de previsão, como é o caso de Müller e colaboradores⁹⁶, os quais utilizaram espectroscopia Raman e imageamento pulsado terahertz para monitoramento *in-line* não-destrutivo, possibilitando correlação entre espessura de revestimento e a dissolução. Isto dá condições de detecção do ponto final “ideal” para esta etapa.

3.2.1.4. Sistema de embalagem

Devem ser discutidos a escolha e o racional para a seleção do sistema de embalagem para o produto (descrito no item 3.2.P.7). Deve-se considerar o uso pretendido do medicamento e a adequação do sistema de embalagem para armazenamento e transporte, incluindo tanto o produto acabado quanto em granel, conforme o caso.

A escolha do material para embalagem primária deve ser justificada através da descrição dos estudos realizados para demonstrar a integridade do recipiente e de seu fechamento. Deve ser considerada uma possível interação entre o produto e a embalagem ou com o rótulo.

A seleção do material da embalagem primária deve considerar, por exemplo, proteção contra umidade e luz, compatibilidade dos materiais com a forma farmacêutica (incluindo adsorção e lixiviação), e a segurança dos materiais. Quando relevante, deve ser incluída justificativa para a seleção do material da embalagem secundária.

Se um dispositivo de dosagem é utilizado (por exemplo, conta-gotas, caneta de aplicação, inalador de pó), é importante demonstrar que uma dose precisa e reprodutível do produto é liberada em condições de teste que, na medida do possível, simula o uso do produto.

3.2.1.5. Atributos microbiológicos

Os atributos microbiológicos do medicamento devem ser discutidos, quando apropriado, na seção 3.2.P.2.5.

Embora a análise química para determinação do teor de conservante seja um atributo normalmente incluído na especificação do medicamento, a sua eficácia deve ser demonstrada durante o desenvolvimento. Por meio de teste de eficácia do conservante, deve ser demonstrado que a menor concentração especificada é eficaz no controle de microorganismos.

A concentração utilizada deve ser justificada em termos de eficácia e segurança, de modo que seja usada concentração mínima de conservante que forneça o nível de eficácia requerido ao longo da vida útil prevista para o produto. A realização de teste de desafio microbiano, quando pertinente, deve simular as condições de uso pelo paciente e deve ser documentada.

A discussão sobre os atributos microbiológicos, apesar de integrar a especificação geral de qualidade de medicamentos, não se aplica ao produto Efavirenz 600 mg comprimidos revestidos, conforme discutido a seguir.

Nos termos da Farmacopeia Brasileira 5ª edição⁹⁷, a contaminação microbiana de um produto pode acarretar alterações em suas propriedades físicas e químicas e ainda caracteriza risco de infecção para o usuário. Assim, produtos farmacêuticos de uso oral e tópico (cápsulas, comprimidos, suspensões, cremes, adesivos, etc.) que não têm como requerimento serem estéreis devem estar sujeitos ao controle de contaminação microbiana.

A garantia da qualidade e o controle de fabricação previstos nas boas práticas devem garantir que o produto cumpra as especificações determinadas, isto é, que atendam além de outros parâmetros, aos limites aceitáveis para microorganismos.

A natureza e a frequência do teste variam de acordo com o produto. Para comprimidos, pós, cápsulas, produtos líquidos não aquosos, pomadas e supositórios, a frequência do teste pode ser estabelecida com base em dados históricos dos testes de monitoramento microbiológico, tanto o ambiental quanto o de equipamentos.⁹⁷

3.2.1.6. Compatibilidade

A compatibilidade do medicamento com os diluentes de reconstituição (por exemplo, precipitação, estabilidade) deve ser dirigida para fornecer informações de apoio adequadas para a rotulagem. Estas informações devem abranger a vida útil recomendada em uso, à temperatura de armazenagem recomendada e nos extremos prováveis de concentração. Da mesma forma, deverá ser tratada a mistura ou diluição de produtos antes da administração (por exemplo, produto adicionado às soluções parenterais de grande volume).

3.3. Implantação de sistemas com abordagem PAT e QbD

3.3.1. Requisitos da PAT

A PAT envolve um sistema que projeta, analisa e controla a fabricação por meio de medições de atributos críticos de desempenho e qualidade das matérias-primas, materiais em processo e processos, durante o processamento, com o objetivo de garantir a qualidade do produto final. É importante notar que o prazo de análise na PAT é visto de forma ampla para incluir análise física, química, microbiológica, matemática e de risco, conduzida de forma integrada. O objetivo da PAT é melhorar a compreensão e o controle do processo de fabricação, o que é consistente com o sistema de qualidade para fármacos vigente: a qualidade não pode ser testada em produtos, deve ser incorporada ou deve ser projetada. Consequentemente, as ferramentas e os princípios descritos no guia da FDA devem ser usados para obter a compreensão do processo e também para atender as exigências regulatórias para a validação e o controle do processo de fabricação.⁴

A qualidade em produtos farmacêuticos é construída pela compreensão abrangente de:

- Objetivos terapêuticos pretendidos, população de pacientes, via de administração e características farmacológicas, toxicológicas e farmacocinéticas de um fármaco.
- Características físicas, químicas e biofarmacêuticas de um fármaco.
- Projeto e seleção dos componentes e embalagem de um produto.

- Desenho de processos de fabricação utilizando princípios de engenharia, ciência dos materiais e qualidade para garantir um desempenho aceitável e reproduzível ao longo da validade de um produto.

Utilizando esta abordagem de construção da qualidade do produto, esta orientação realça a necessidade da compreensão do processo e oportunidades para melhorar a eficiência de fabricação através da inovação e comunicação científica reforçada entre os fabricantes e as agências reguladoras. Uma maior ênfase na qualidade durante a construção dos produtos permite mais foco para ser aplicado em relações multifatoriais entre material, processo de fabricação, variáveis ambientais e seus efeitos na qualidade. Este foco aprimorado fornece uma base para identificar e compreender as relações críticas entre a formulação e os diversos fatores do processo e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de mitigação de risco (por exemplo, especificações do produto, controle de processos, treinamento).

Os dados e informações para ajudar a compreender essas relações podem ser alavancados por meio de programas de pré-formulação, estudos de desenvolvimento e escalonamento, bem como de uma análise mais detalhada e abrangente dos dados de produção coletados ao longo do ciclo de vida do produto.

Inovação efetiva no desenvolvimento, fabricação e garantia de qualidade de permitir responder de forma mais adequada a questões como:

- Quais são os mecanismos de degradação, de liberação do fármaco e de absorção?
- Quais são os efeitos dos componentes do produto na qualidade?
- Quais fontes de variabilidade são críticas?
- Como o processo gerencia a variabilidade?

A meta desejada do quadro PAT é projetar e desenvolver processos bem compreendidos que vão garantir, de forma consistente, uma qualidade predefinida no final do processo de fabricação. Tais procedimentos devem ser consistentes com o princípio básico de *Quality by Design* e podem reduzir riscos de qualidade e questões regulatórias e melhorar a eficiência. Ganhos de qualidade, segurança e/ou eficiência irão variar dependendo do processo e do produto e são provavelmente originários de:

- Redução dos tempos do ciclo de produção pelo uso de medições e controles em linha.
- Prevenção de rejeitos, sucatas e reprocessos.
- Liberação em tempo real.
- Crescente automação para melhorar a segurança do operador e reduzir os erros humanos.

- Otimizar o uso de energia e material, aumentando a capacidade.
- Facilitar o processamento contínuo para melhorar a eficiência e controlar variabilidade. Por exemplo, o uso de equipamentos dedicados de pequena escala (para eliminar certas questões de escalonamento).

Esta orientação facilita a inovação no desenvolvimento, fabricação e garantia de qualidade, concentrando-se na compreensão do processo. Estes conceitos são aplicáveis a todas as situações de fabricação.

3.3.1.1. Princípios e Ferramentas

Processos de fabricação farmacêutica, muitas vezes, consistem em uma série de operações unitárias, cada uma destinada a modular certas propriedades dos materiais a serem processados. Para garantir uma modulação aceitável e reproduzível, deve-se considerar os atributos de qualidade das matérias-primas e seus processos de capacidade para cada operação da unidade. Durante as últimas três décadas, progressos significativos foram realizados no desenvolvimento de métodos analíticos de atributos químicos (por exemplo, identidade e pureza). No entanto, determinados atributos físicos e mecânicos de insumos farmacêuticos não são necessariamente bem entendidos. Conseqüentemente, a inerente variabilidade indetectável das matérias-primas pode manifestar-se no produto final. O estabelecimento de processos eficazes para o gerenciamento de atributos físicos de matérias-primas e em processo requer uma compreensão fundamental dos atributos que são críticos para a qualidade do produto. Tais atributos (por exemplo, tamanho de partícula e variações de forma dentro de uma amostra) de matérias-primas e em processo podem representar um desafio significativo por causa de suas complexidades e dificuldades relacionadas à coleta de amostras representativas.

Existem estratégias de desenho de formulação que fornecem processos robustos que não são afetados por pequenas diferenças nos atributos físicos das matérias-primas. Em função destas estratégias não serem generalizadas e muitas vezes baseadas na experiência de um formulador particular, a qualidade destas formulações pode ser avaliada apenas por testes de amostras de materiais em processo e produtos finais. Atualmente, esses testes são realizados fora de linha após a preparação das amostras coletadas para análise.

São necessários diferentes testes, cada um para um atributo de qualidade particular, porque tais testes apenas focam um atributo do ingrediente ativo após a preparação da amostra (por exemplo, separação química de isolá-lo de outros componentes). Muitas vezes, durante a preparação da amostra outras informações valiosas pertencentes à matriz da formulação são perdidas. Várias novas tecnologias estão agora disponíveis para adquirir informações sobre vários atributos com a mínima ou nenhuma preparação da amostra. Essas tecnologias oferecem uma oportunidade para avaliar vários atributos, muitas vezes de modo não destrutivo.

Atualmente, a maioria dos processos farmacêuticos é baseada em pontos finais definidos por tempo (por exemplo, mistura por 10 minutos). No entanto, em alguns casos, esses pontos finais não consideram os efeitos das diferenças físicas das matérias-primas. Podem surgir dificuldades de processamento que resultem no fracasso de um produto em atender às especificações, mesmo que certas matérias-primas estejam em conformidade com as especificações farmacopeicas estabelecidas, as quais geralmente tratam apenas de sua identidade química e pureza.

Existem muitas ferramentas disponíveis que permitem a compreensão em bases científicas e de gestão de risco do processo de desenvolvimento farmacêutico, fabricação e garantia de qualidade. Estas ferramentas, quando usadas dentro de um sistema, podem proporcionar meios eficazes e eficientes para a aquisição de informações que venham a facilitar a compreensão de processos, a melhoria contínua e o desenvolvimento de estratégias de mitigação de riscos.

No âmbito PAT, essas ferramentas podem ser classificadas conforme descrito a seguir.

a) Ferramentas multivariadas para projeto, aquisição de dados e análise

Sob uma perspectiva física, química ou biológica, produtos e processos farmacêuticos são sistemas multifatoriais complexos. O conhecimento básico adquirido nos programas de desenvolvimento destes sistemas pode ajudar a apoiar e justificar a flexibilidade das vias regulatórias para inovação em mudanças na fabricação e alterações pós-registro. A base do conhecimento pode ter maior benefício quando ela consiste na compreensão científica de relacionamentos multifatoriais relevantes, por exemplo, entre a formulação, processo e atributos de qualidade, bem como um meio de avaliar a aplicabilidade desses conhecimentos em diferentes cenários. Este benefício pode ser alcançado através do uso de abordagens

matemáticas multivariada, tais como planejamento estatístico de experimentos, metodologias de superfície de resposta, simulação de processos e ferramentas de reconhecimento de padrões, em conjunto com sistemas de gestão do conhecimento.

Experiências metodológicas com base em princípios estatísticos de ortogonalidade, distribuição de referência e randomização, proporcionam meios eficazes para identificar e estudar o efeito e a interação de produto e variáveis de processo. Experiências realizadas durante desenvolvimento de produtos e processos podem servir como blocos de construção do conhecimento que crescem para acomodar um maior grau de complexidade ao longo do ciclo de vida de um produto. Como essa base de conhecimento cresce em cobertura (série de variáveis e cenários) e densidade de dados, ele pode ser extraído para determinar padrões úteis para futuros projetos de desenvolvimento. Estas bases de dados experimentais também podem apoiar o desenvolvimento de modelos de simulação de processos, o que pode contribuir para a aprendizagem contínua e ajudar a reduzir o tempo de desenvolvimento global. Quando usado adequadamente, essas ferramentas permitem a identificação e avaliação de produto e processo de variáveis que podem ser críticos para a qualidade do produto e desempenho. As ferramentas podem também identificar possíveis modos e mecanismos de falha e quantificar seus efeitos sobre a qualidade do produto.

b) Analisadores de processo

Análise de processos tem avançado significativamente durante as últimas décadas, devido a uma valorização cada vez maior do recolhimento de dados. De fato, alguns analisadores de processo fornecem medições não destrutivas que contêm informações relacionadas a atributos biológicos, físicos e químicos dos materiais em processamento. Essas medições podem ser:

- *at-line*: medição onde a amostra é retirada, isolada e analisada nas proximidades do fluxo do processo.

- *on-line*: medição onde a amostra é desviada do processo de fabricação e pode ser devolvida ao fluxo do processo.

- *in-line*: medição onde a amostra não é removida do fluxo do processo, podendo ser invasiva ou não invasiva.

Em um ambiente PAT, registros de lote devem incluir informações científicas e processuais indicativas de processo de alta qualidade e conformidade do produto. Por

exemplo, registros do lote podem incluir uma série de gráficos mostrando faixas de aceitação, os intervalos de confiança, e parcelas de distribuição mostrando resultados da medição.

Instalar sistemas de tecnologia da informação deve acomodar o controle em tempo real de fabricação e garantia de qualidade. A capacidade de medir as diferenças relativas em materiais antes e durante o processamento irá fornecer informações úteis para controle do processo. Um processo flexível pode ser projetado para gerenciar a variabilidade do material a ser processado.

A instalação de analisadores de processo em equipamentos existentes na produção deve ser feito após uma análise de risco para garantir que esta instalação não prejudique o processo ou a qualidade do produto. Uma revisão das atuais práticas padronizadas para os analisadores de processo pode fornecer informações úteis e facilitar as discussões com as agências reguladoras. São considerados pontos importantes na instalação o *design* robusto do processo, confiabilidade e facilidade de operação.

c) Ferramentas de controle de processo

É importante ressaltar que uma forte ligação entre o design do produto e o processo de desenvolvimento é essencial para garantir um controle efetivo de todos os atributos críticos da qualidade. O monitoramento de processos e estratégias de controle é destinado a acompanhar o estado de um processo e manipulá-lo para manter um estado desejado. No projeto de otimização de formulações de medicamentos e processos de fabricação, no âmbito do PAT, pode incluir as seguintes etapas, podendo variar a sequência de passos:

- Identificar e medir os atributos críticos de material e de processo relativos à qualidade do produto.
- Projetar um sistema de medição do processo que permita o monitoramento de todos os atributos críticos em tempo real ou tempo quase real (por exemplo, *on-*, *in-* ou *at-line*).
- Projetar controles de processo que forneçam ajuste para garantir o controle de todos os atributos críticos.
- Desenvolver relações matemáticas entre os atributos de qualidade do produto e as medições dos atributos críticos de material e de processo.

No âmbito PAT, um ponto final do processo não é um tempo fixo; mas sim, é a realização do atributo material desejado. Isto, entretanto, não significa que o tempo de processo não é considerado. É provável de ser alcançada durante a fase de fabrico uma gama

de tempos de processo aceitável (janela de processo) e deve ser avaliado e considerado para abordar desvios significativos.

Quando a PAT abrange todo o processo produtivo, a fração de materiais em processo e do produto final avaliado durante a produção pode ser substancialmente maior do que é atualmente obtido utilizando testes de laboratório. Assim, é fornecida uma oportunidade de usar princípios estatísticos mais rigorosos para uma decisão de qualidade.

Princípios estatísticos rigorosos devem ser utilizados para definir critérios de aceitação para os atributos de pontos finais, que considerem estratégias de medida e amostragem. Controle de processos estatístico multivariado pode ser viável e valioso para a obtenção dos benefícios integrais de medições em tempo real. Decisões de qualidade devem ser baseadas na compreensão do processo e na previsão e controle de atributos de processo/produto relevantes. Esta é uma maneira de ser consistente com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF_eC), tais como os procedimentos de controle que validam o desempenho do processo de fabricação.

Em um cenário PAT, a validação pode ser demonstrada pela aplicação da garantia de qualidade contínua, onde um processo é continuamente monitorado, avaliado e ajustado usando medições validadas, testes, controles e pontos finais do processo.

d) Ferramentas de melhoria contínua e gestão do conhecimento

A aprendizagem contínua pelo levantamento e análise de dados ao longo do ciclo de vida de um produto é importante, pois contribui para embasar propostas de alterações pós-registro, como também consiste na compreensão científica da relevância multi-fatorial, bem como um meio de avaliar a aplicabilidade desses conhecimentos em diferentes cenários.

Uma combinação adequada de algumas, ou mesmo de todas essas ferramentas, pode ser aplicável a uma única operação unitária ou a um processo de fabricação inteiro e sua garantia de qualidade.

3.3.2. Abordagens para o desenvolvimento farmacêutico conforme o guia ICH Q8(R2)

Em todos os casos, o produto deve ser projetado para atender o efeito desejado e, principalmente, as necessidades dos pacientes. Estratégias para o desenvolvimento do produto variam de empresa para empresa e de produto para produto.

A abordagem e a extensão para o desenvolvimento também podem variar e deve ser descrito na submissão. Uma abordagem mais sistemática para o desenvolvimento pode incluir, por exemplo, a incorporação do conhecimento prévio, os resultados de estudos usando experimentos, o uso de gerenciamento de riscos, qualidade e utilização da gestão do conhecimento em todo o ciclo de vida do produto. Essa abordagem sistemática pode melhorar a alcançar a qualidade desejada do produto e ajudar os reguladores a entender melhor a estratégia da empresa. A compreensão do processo e o produto podem ser atualizados com o conhecimento adquirido ao longo do ciclo de vida do produto.

Um maior entendimento do produto e seu processo de fabricação podem criar uma base mais flexível para abordagens regulatórias. O grau de flexibilidade regulatória é baseado no nível de conhecimentos científicos relevantes apresentados no pedido de registro. É o nível de conhecimento obtido e apresentado às autoridades que forma a base para submissões e avaliações regulatórias e não o volume de dados coletados.

O desenvolvimento farmacêutico deve incluir, no mínimo, os seguintes elementos:

(i) Definir o Perfil de Qualidade do Produto Alvo (QTPP) que se refere à qualidade, segurança e eficácia, considerando, por exemplo, a via de administração, forma farmacêutica, biodisponibilidade, força e estabilidade.

(ii) Identificar potenciais atributos críticos de qualidade (CQAs) do medicamento de forma que o impacto na qualidade causado pelas características do produto possam ser estudadas e controladas.

(iii) Determinar os atributos críticos de qualidade do fármaco, excipientes, etc., selecionando o tipo e a quantidade de excipientes para obter um o medicamento com a qualidade desejada.

(iv) Selecionar um processo de fabricação apropriado.

(v) Definir uma estratégia de controle.

Adicionalmente, uma abordagem *Quality by Design* ao desenvolvimento do produto seria ainda incluir os seguintes elementos:

(i) Avaliação sistemática, compreensão e refino da formulação e do processo de fabricação, incluindo a identificação dos atributos materiais e parâmetros de processo, e a determinação das relações funcionais que vinculam atributos materiais e parâmetros de processo aos CQAs do produto.

(ii) Utilizar o aprimoramento do produto e a compreensão do processo em combinação com gerenciamento de riscos de qualidade para estabelecer uma estratégia de controle adequado, que pode, por exemplo, incluir uma proposta de *design space(s)* e/ou testes de liberação em tempo real.

Como resultado, esta abordagem mais sistemática poderia facilitar a melhoria contínua e inovação em todo o ciclo de vida do produto.²

3.4. Implantação de abordagens PAT e QbD em Farmanguinhos

Segundo Higgins e colaboradores⁹⁸, há três abordagens desenvolvidas para implantação de PAT no processo de fabricação de produtos acabados na indústria farmacêutica. Duas delas envolvem a introdução de PAT na linha de fabricação de um produto já comercializado. Por um lado, o PAT é introduzido para incrementar conhecimento e reduzir a variabilidade na fabricação para processos que seriam beneficiados a partir de um ganho de eficiência e consistência. Alternativamente, o PAT pode ser implementado em um processo para seguir as operações unitárias em um produto para o qual atributos de qualidade críticos são geralmente bem controlados e compreendidos. O terceiro método é a introdução de técnicas de PAT no desenvolvimento e escalonamento de novos produtos antes de sua fabricação comercial.

Há, entretanto, notáveis vantagens na introdução de PAT já no desenvolvimento do produto, podendo-se acarretar uma gama de conhecimento muito vasta, incorporando-se no conceito de “qualidade desde o projeto” (*Quality by Design*), como proposto pelo FDA também. Este conhecimento pode incrementalmente diminuir o tempo e os recursos dedicados para o desenvolvimento e escalonamento do processo. Além disso, há vantagens em sua incorporação na etapa de desenvolvimento uma vez que o processo de fabricação ainda não foi “bloqueado” pelo trabalho de validação quando da produção em escala comercial.

Como as ferramentas de PAT em uso durante o desenvolvimento e fabricação passam por *hardwares* analisadores assim como *softwares* algoritmizados e ferramentas de controle

de processo, uma rede integrada deve ser desenvolvida para agrupar a informação a partir de fontes múltiplas para o refinamento apropriado do conhecimento do processo. Quando se considera ferramentas de PAT baseadas em analisadores, uma barreira significativa para um esquema de implementação integrada em operações unitárias múltiplas tem sido a incapacidade em agrupar diferentes analisadores a partir de uma variedade de fabricantes de instrumentos.

Desenvolvimentos recentes em ferramentas de informática, como novos *softwares*, começam a vencer tais barreiras. A implantação de *softwares* de controle de analisadores de processo com a habilidade de se comunicarem com uma variedade enorme de diferentes instrumentos (de vários fabricantes) é um elemento central para possibilitar uma arquitetura flexível e integrada de comunicação de dados em um ambiente piloto. Esta barreira tem sido significativamente reduzida com a aquisição de dados de processo de forma tradicional a partir de sensores univariados (temperatura, pressão, pH, fluxo, etc.) à medida que dados históricos são disponíveis, podendo adquirir e armazenar este tipo de dados a partir de fontes múltiplas. A integração de um *software* flexível de controle de processo com um histórico de dados de processo fornece uma conexão entre as duas fontes de dados fundamentalmente distintas. Tão logo os dados sejam coletados e integrados, algoritmos de análise de dados multivariados podem ser aplicados para desenvolver modelos de lotes que prevêem tanto o desempenho do processo quanto, em um caso ideal, a qualidade do produto final.^{99, 100}

A construção de uma interface amostra/processo apropriada para sólidos e outros sistemas não-homogêneos é o aspecto de pesquisa mais intensa de um projeto PAT em nível de desenvolvimento e é, portanto, uma das maiores barreiras para a ampla aceitação de PAT.⁹⁹

A indústria de genéricos pode fazer uso imediato de sistemas PAT, beneficiando-se de sua filosofia para introduzir tecnologias analíticas inovadoras no sentido de compreender melhor e reduzir a variabilidade.

Há, todavia, desafios que são únicos ao processo de desenvolvimento de genéricos, os quais não são prontamente condutores à implantação de PAT. Entre eles está a oportunidade de aplicar extensivamente o planejamento experimental, vislumbrado como princípio primordial para compreensão de um processo de fabricação como resultado do menor número de lotes de desenvolvimento fabricados. Similarmente, há aspectos operacionais únicos que não suportam a vertente comercial para a implantação de PAT em facilidades de produção. Estes incluiriam a natureza imprevista do mercado competitivo e a falta de equipamento dedicado para um produto particular. Algumas destas diferenças entre a indústria de genéricos e a inovadora estão expostas na Tabela 4 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Tabela 4 - Diferenças entre as indústrias de genéricos e inovadoras

Indústria inovadora	Indústria de genéricos
Tempo de desenvolvimento mais longo	Esquema de desenvolvimento encurtado
Formulação flexível	Formulação restritiva
Aprendizado antes da execução	Aprendizado durante a execução
Equipamento e facilidades dedicados	Múltiplos produtos por equipamento
Planta de IFAs própria	IFAs de diversas fontes externas
Poderia ser focada em processos IFA/farmacêutica	Foco apenas no processo
Ciclo de vida do produto longo	Ciclo de vida do produto variável

A implantação de PAT na produção pode ser considerada como uma série de etapas interativas completadas através do ciclo de vida do produto. Vários engenheiros e expertos em sistemas seis-sigma têm reportado e sugerido abordagens passo-a-passo para a implantação de PAT. Sabe-se que há variação significativa entre diferentes empresas na forma como projetos PAT são conduzidos. Entretanto, duas atividades básicas precisam ser lançadas: compreensão do processo para identificar as variações e monitoramento e controle do processo de tais variações.

No processo de implantação de PAT, a fonte de variação e seu efeito na qualidade do produto ainda precisam ser explicados e este é um fator crítico no sucesso da estratégia. Algumas destas fontes de variação estão expostas abaixo.

(i) *Matéria-prima.* As propriedades dos insumos podem variar dentro das especificações estipuladas. A caracterização e a compreensão do efeito de variação nos atributos das matérias-primas na qualidade do produto são críticas. O caminho com melhor custo-efetividade é o estudo da relação entre os dados obtidos na caracterização dos insumos e o desempenho do produto final.

(ii) *Variabilidade do processo.* Uma ferramenta útil para gerar informação inicial nos fatores de iniciação é o diagrama de causa-e-efeito para identificar possíveis causas de variação. Outras ferramentas, tais como análise da árvore de falhas (*fault tree analysis – FTA*) ou análise de tipo e efeito de falha (*failure mode and effect analysis – FMEA*), podem incrementar a análise de causa raiz e fornecer um caminho para uma abordagem de problemas relacionados ao processo.

(iii) *Identificação de qualidade crítica ou parâmetros de desempenho (CQAs/CPPs).* Os atributos críticos de qualidade/desempenho têm o potencial de impactar a qualidade do

produto final. Uma compreensão clara das causas raízes dos problemas de processo e a identificação de parâmetros de desempenho críticos é crítica para a implantação de PAT.

Popo e colaboradores¹⁰¹ argumentam que a implantação de um sistema de amostragem em tempo real a um processo de mistura, por exemplo, não é algo de custo tão elevado e que pode ser realizado, inclusive, por empresas de porte médio.

Se, por um lado, a abordagem PAT é incentivada pelo FDA e outras agências, além de ser profundamente estudada em diversos setores de aplicação, estando claramente exposta como uma meta no Guia ICH Q8(R2), os próprios guias do ICH referentes às técnicas e metodologias analíticas não contemplam questões estatísticas e quimiométricas em seu escopo. Alguns estudos, todavia, já estão sendo realizados no sentido de preencher esta lacuna, como o de Popo *et al.*¹⁰⁰ e El-Hagrasy e colaboradores.¹⁰²

3.4.1. Proposta de procedimento para utilização dos princípios do QbD e da PAT no processo de desenvolvimento farmacêutico de Farmanguinhos

Nesta seção, é apresentada uma proposta de procedimento com o objetivo de demonstrar como os conceitos fundamentais e as ferramentas definidas no ICH Q8(R2) podem ser postas em prática a fim de aperfeiçoar o processo de desenvolvimento de novos medicamentos em Farmanguinhos, independente de sua forma farmacêutica.

3.4.1.1. Procedimento geral

a) Abordagens para o Desenvolvimento Farmacêutico

As estratégias para o desenvolvimento do produto variam de empresa para empresa e de produto para produto. Em todos os casos, o produto deve ser projetado para atender as necessidades dos pacientes e de seu pretendido desempenho.

Um maior conhecimento do produto e de seu processo de fabricação pode proporcionar uma base para abordagens regulatórias mais flexíveis. O grau de flexibilidade regulatória baseia-se no nível de conhecimentos científicos relevantes fornecidos no pedido de registro.

O desenvolvimento farmacêutico deve incluir, no mínimo, os seguintes elementos:

- Definir o Perfil de Qualidade do Produto Alvo (QTPP) no que se refere à segurança, qualidade e eficácia, por exemplo, considerando-se, a via de administração, forma de dosagem, a biodisponibilidade, força e estabilidade.
- Determinar os atributos críticos de qualidade de cada componente (substância ativa e excipientes) para obter o medicamento com a qualidade desejada.
- Identificar potenciais atributos críticos de qualidade (CQAs) do medicamento, de modo que as características com impacto na qualidade podem ser estudados e controlados.
- Selecionar um processo de fabricação apropriado.
- Definir uma estratégia de controle.

Uma qualidade, reforçada pela abordagem de planejamento para desenvolvimento de produtos, deve adicionalmente incluir os seguintes elementos:

(i) Compreender e aperfeiçoar a formulação e o processo de fabricação por uma avaliação sistemática de todo o processo.

- Identificar, por exemplo, através da avaliação de conhecimento prévio, experimentação e risco os atributos materiais e parâmetros de processo que podem ter um efeito sobre CQAs dos produtos.

- Determinar as relações funcionais que ligam atributos materiais e parâmetros de processo para CQAs dos produtos.

(ii) A utilização do produto melhorado e compreensão do processo em combinação com gestão do risco de qualidade para estabelecer uma estratégia de controle adequado, que pode, por exemplo, incluir uma proposta para uma área do projeto(s) e/ou testes de libertação em tempo real.

b) Apresentação do Desenvolvimento Farmacêutico e informações relacionadas no formato de Documento Técnico Comum (CTD)

O desenvolvimento do Módulo da Qualidade do Documento Técnico Comum, em outubro de 2003, facilitou o detalhamento esquemático do desenvolvimento farmacêutico.

De certa forma, o CTD exige, criteriosamente, um resumo para descrever o desenvolvimento da formulação, incluindo a identificação dos atributos críticos para a qualidade do medicamento, levando em consideração o uso pretendido e a via de

administração. Informações de projetos experimentais formais podem ser úteis na identificação de variáveis críticas ou interativas que podem ser importantes para garantir a qualidade do medicamento.

Outras informações resultantes de estudos de desenvolvimento farmacêutico podem ser organizadas no formato CTD de várias formas diferentes, e algumas sugestões específicas são fornecidos a seguir.

(i) Gestão de risco da qualidade do produto e processo de desenvolvimento.

A gestão do risco de qualidade pode ser usada em diferentes fases durante o desenvolvimento do produto e do processo de fabricação.

As avaliações utilizadas para orientar e justificar as decisões de desenvolvimento podem ser incluídas nas subseções relevantes do P.2.

Pode ser incluído no item P.2.3 as análises de risco que ligam a concepção do processo de fabricação à qualidade do produto

(ii) Espaço ou área do projeto.

As seções de desenvolvimento de produtos e de processo (itens P.2.1, P.2.2 e P.2.3) do formato CTD são lugares apropriados para resumir e descrever o produto e o desenvolvimento de estudos de processos que fornecem a base para o espaço do projeto.

A relação do espaço do projeto para a estratégia global de controle pode ser discutido na seção do aplicativo que inclui a justificativa da especificação do medicamento (item P.5.6).

Como um elemento do processo de fabricação proposto, o espaço do projeto pode ser descrito na seção da aplicação que inclui a descrição do processo de fabricação e de controle dos processos (item P.3.3).

Se for o caso, informações adicionais podem ser fornecidas na seção do aplicativo que aborda os controles de pontos críticos e intermediários (item P.3.4).

(iii) Estratégia de Controle.

A seção do dossiê que inclui a justificativa da especificação do medicamento (item P.5.6) é um bom lugar para resumir a estratégia global de controle do produto.

No entanto, a informação detalhada sobre os controles de entrada de materiais e controles de processos ainda devem ser fornecidas nas seções do formato adequado CTD, por exemplo, seção do insumo farmacêutico ativo (S), controle de excipientes (item P.4),

descrição do processo de fabricação e controle de processos (item P.3.3), controles de pontos críticos e intermediários (item P.3.4).

(iv) Informação sobre o insumo farmacêutico ativo.

Alguma discussão sobre CQAs do IFA pode ser apropriado na seção de desenvolvimento farmacêutico do dossiê (por exemplo, P.2.1), se os CQAs do fármaco têm o potencial de afetar os CQAs ou processo de fabricação do medicamento.

c) Árvores de decisão

Como este procedimento destina-se a auxiliar no estabelecimento de um único conjunto de especificações globais para novas substâncias ativas e medicamentos novos, são fornecidas orientações sobre a configuração e justificativa dos critérios de aceitação e a seleção de procedimentos a serem adotados para novas substâncias ativas de origem química sintética e medicamentos novos produzidos a partir delas.

A qualidade das substâncias ativas e dos medicamentos é determinada pelo seu projeto, desenvolvimento, controles durante a fabricação, controles de fabricação, validação do processo e por especificação aplicada a eles ao longo do desenvolvimento e fabricação.

Esta diretriz aborda especificações, procedimentos e critérios de aceitação que desempenham um papel importante na garantia da qualidade da nova substância ativa e medicamento novo no lançamento e durante a vida de prateleira.

Esta diretriz pode ser aplicável a antibióticos sintéticos e semissintéticos e peptídeos sintéticos de baixo peso molecular; no entanto, não é suficiente para descrever adequadamente especificações de peptídeos maiores e polipeptídeos, e produtos biológicos.

Esta orientação fornece, no que diz respeito aos critérios de aceitação que devem ser estabelecidos para todas as novas substâncias ativas e medicamentos novos, critérios de aceitação universal, e aqueles que são considerados específicos a fármacos individuais e / ou formas de dosagem.

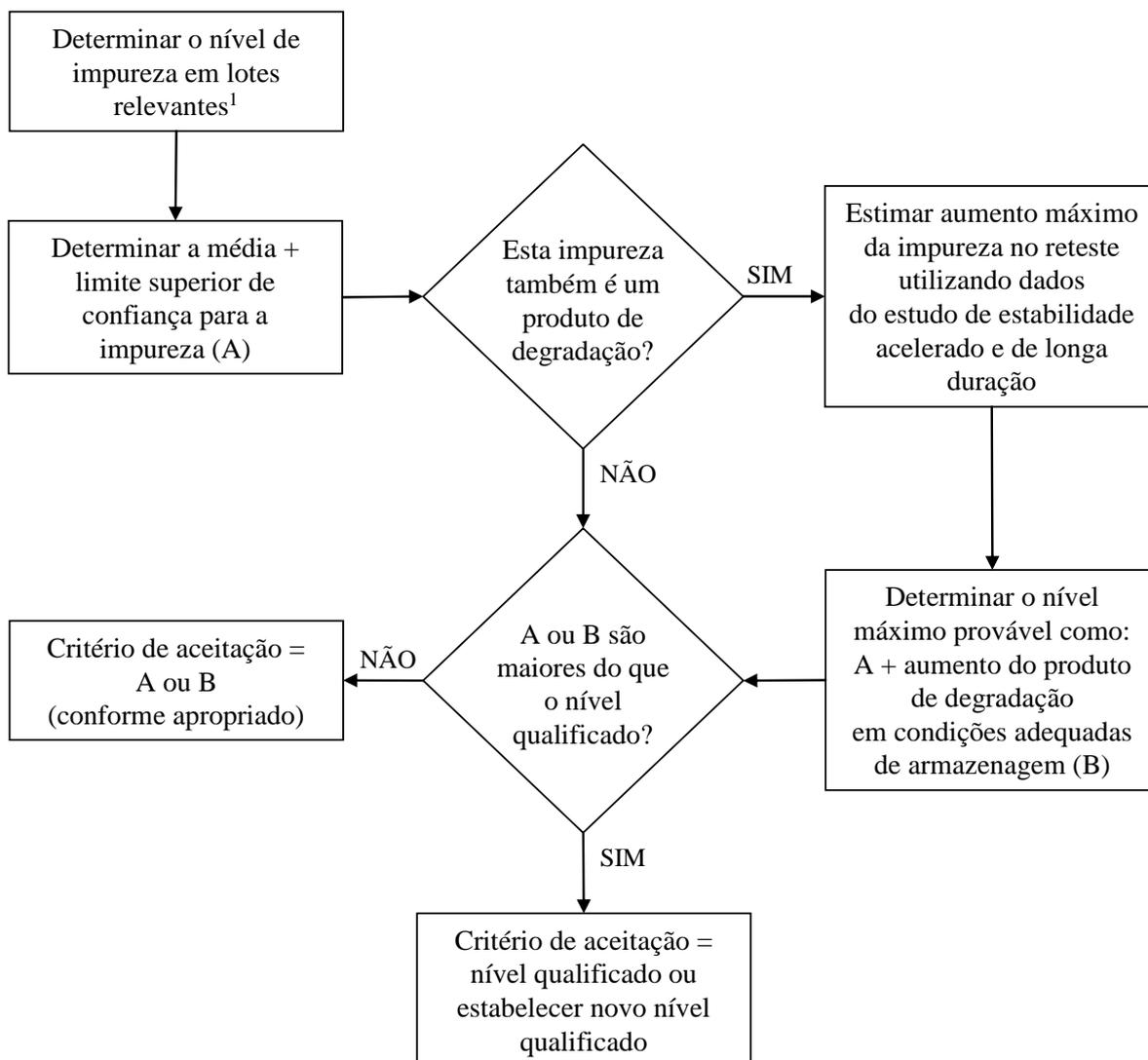
As formas farmacêuticas dirigidas para esta linha de orientação incluem formas farmacêuticas sólidas orais, líquidas orais e parenterais (de pequeno e grande volume).

As considerações acima referidas são necessárias para garantir uma produção consistente de fármacos e medicamentos de alta qualidade.

As árvores de decisão devem ser seguidas sequencialmente.

As árvores 1 e 2 consideram se existe polimorfismo na substância ativa e se as diferentes formas polimórficas podem afetar o desempenho do medicamento.

A árvore 3 deve ser aplicada apenas quando a substância ativa apresentar polimorfismo e afetar suas propriedades, pois considera o potencial de mudança de formas polimórficas no medicamento, e se essa alteração tem qualquer efeito sobre o desempenho do produto.

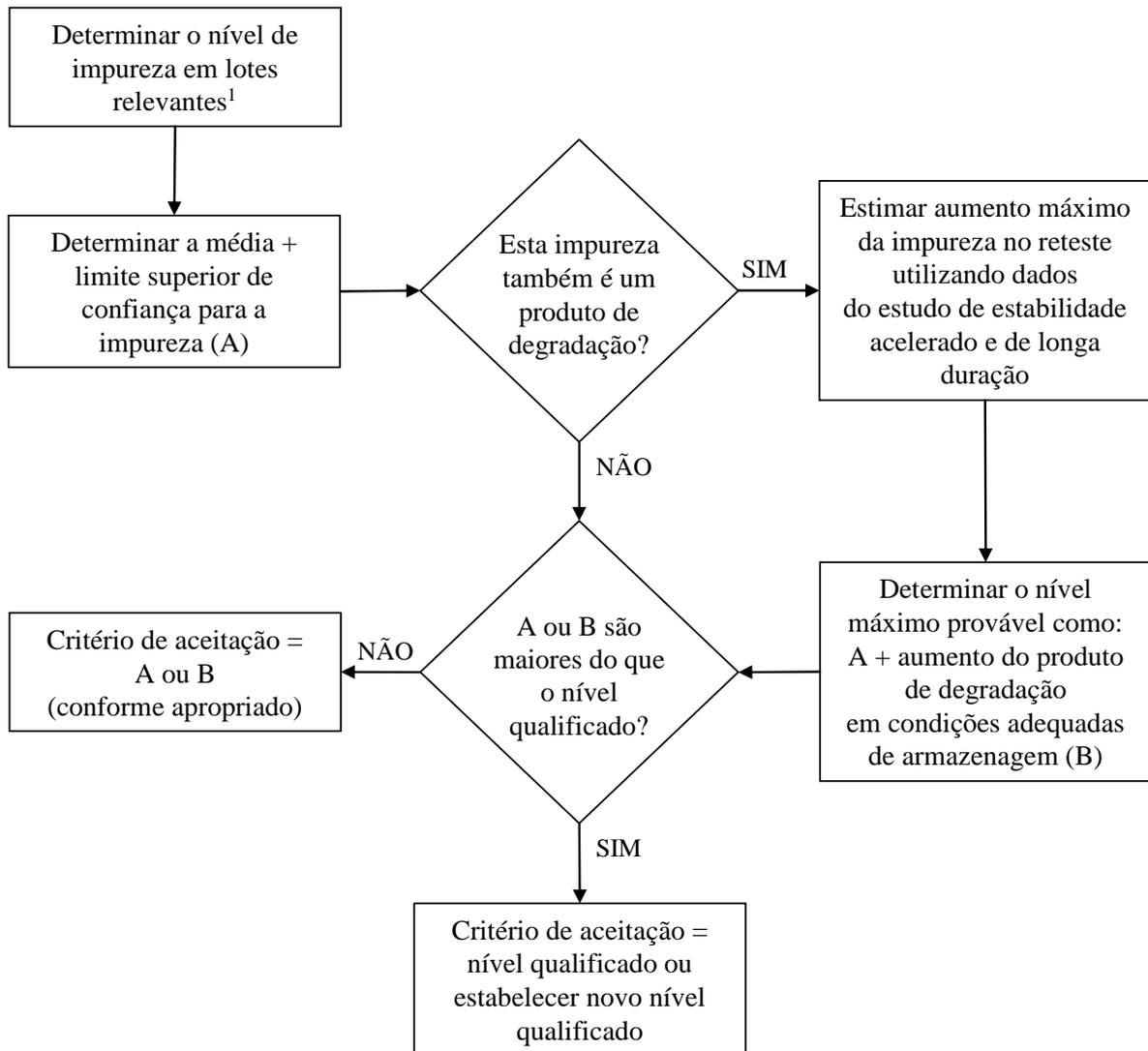


¹ Lotes relevantes são de desenvolvimento, piloto e estudos de aumento de escala.

Definição: limite de confiança superior = três vezes o desvio padrão de análise de dados do lote

(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 1 - Árvore de decisão 1: Estabelece critérios de aceitação para especificação de impureza em um fármaco novo

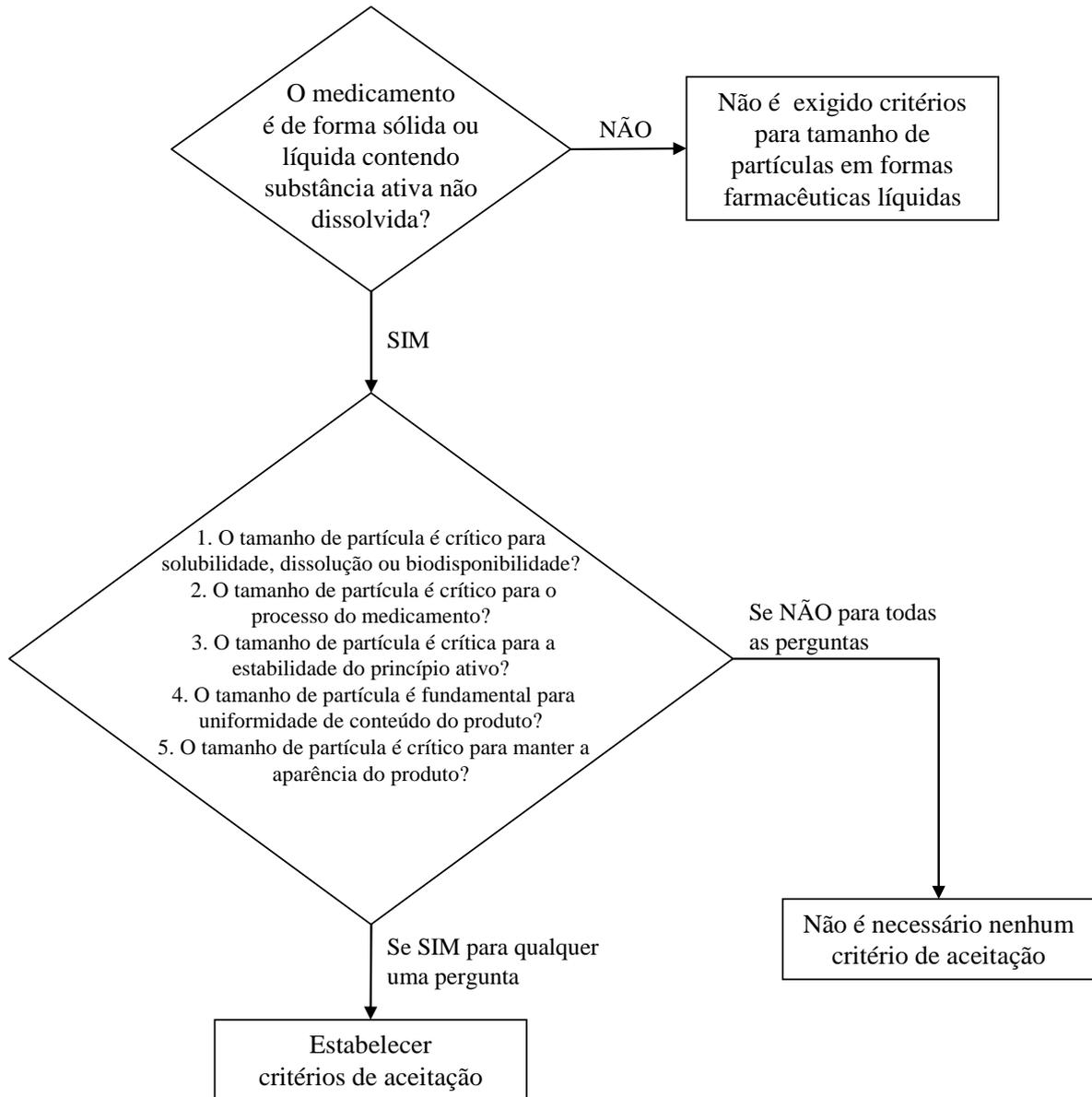


¹ Lotes relevantes são de desenvolvimento, piloto e estudos de aumento de escala.

Definição: limite de confiança superior = três vezes o desvio padrão de análise de dados do lote

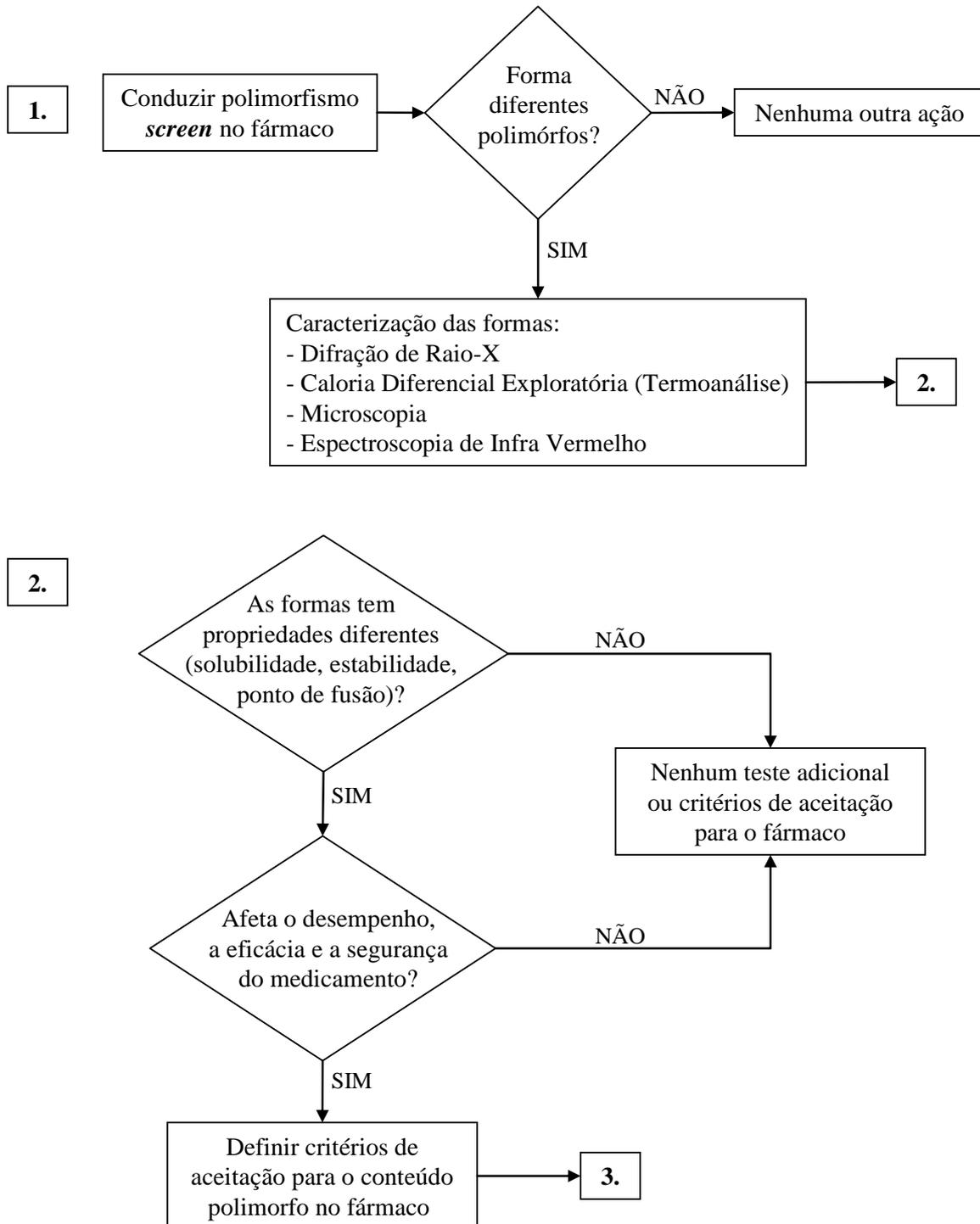
(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 2 - Árvore de decisão 2: Estabelece critérios de aceitação de um produto de degradação em um medicamento novo



(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 3 - Árvore de decisão 3: Estabelece critérios de aceitação de distribuição do tamanho de partícula em um fármaco novo

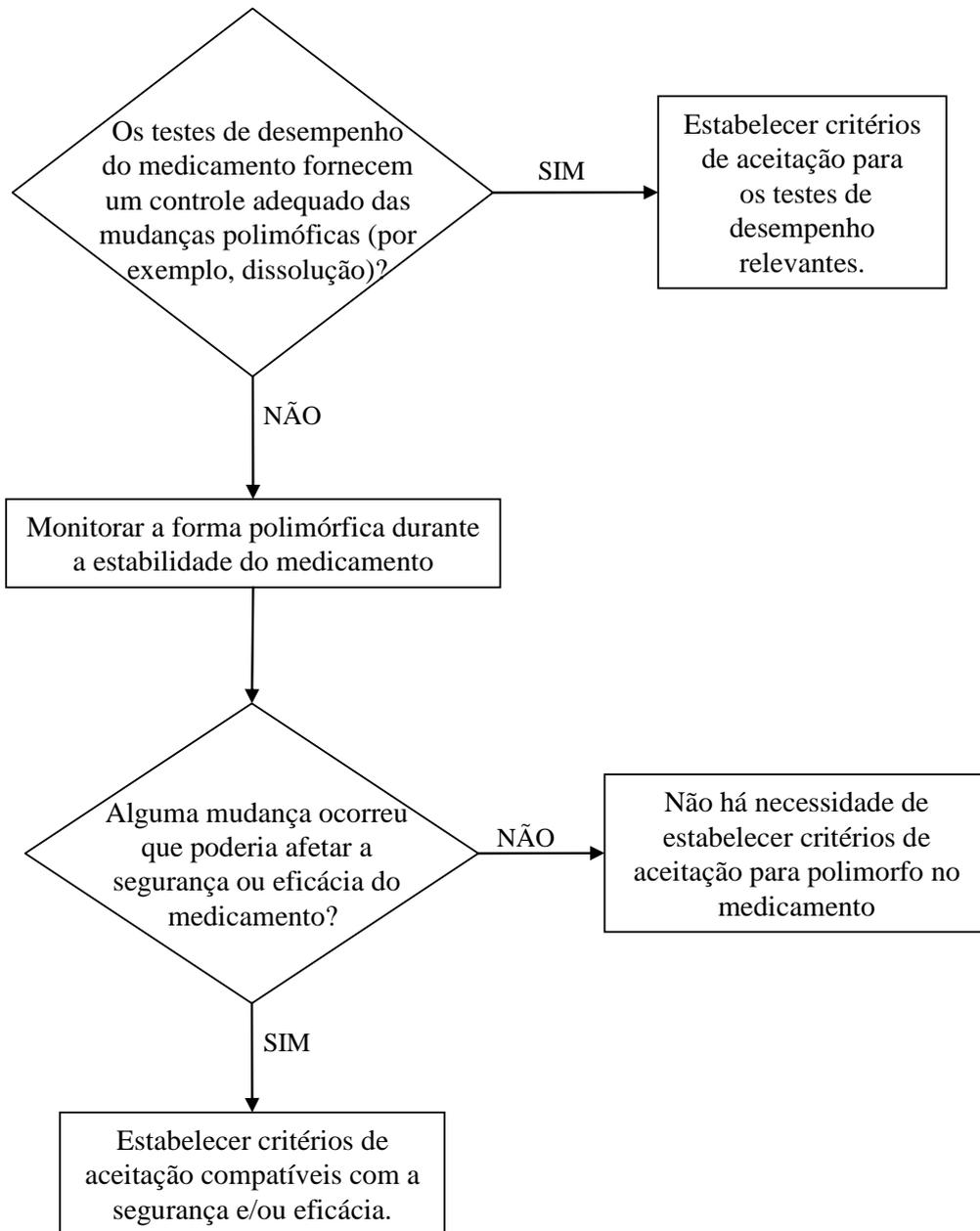


(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 4 - Árvore de decisão 4: Investigação da necessidade de definir critérios de aceitação para polimorfismo em fármacos e medicamentos

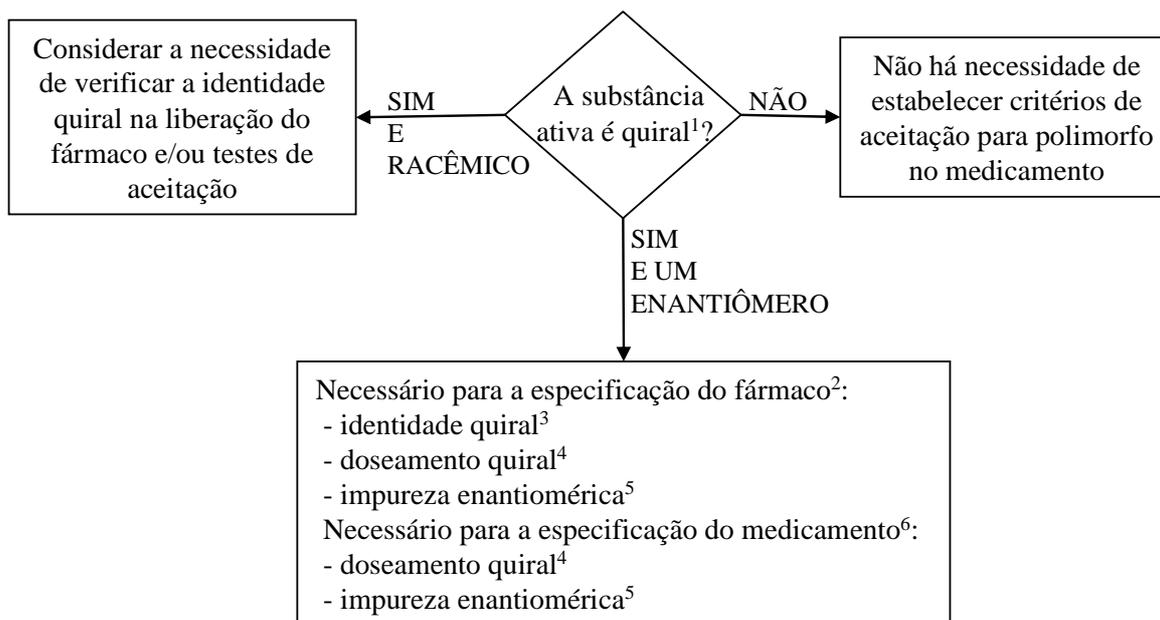
Medicamento - Forma sólida ou líquida contendo substância ativa não dissolvida

3.



(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 5 - Árvore de decisão 4: Investigação da necessidade de definir critérios de aceitação para polimorfismo em fármacos e medicamentos (continuação)



¹ Substâncias quirais de origem natural não são abordadas na presente orientação.

² Tal como acontece com outras impurezas provenientes de matérias-primas utilizadas na síntese de fármacos, o controle de qualidade quiral pôde ser estabelecido, alternativamente através da aplicação de limites para apropriados materiais de partida ou intermediários quando houver justificada a partir de estudos de desenvolvimento. Isto essencialmente será o caso quando existem vários centros quirais (por exemplo, três ou mais), ou quando for desejável o controle de um passo anterior a produção da substância ativa.

³ Um ensaio quiral ou um procedimento de impureza enantiomérico pode ser aceitável em vez do processo de identificação quiral.

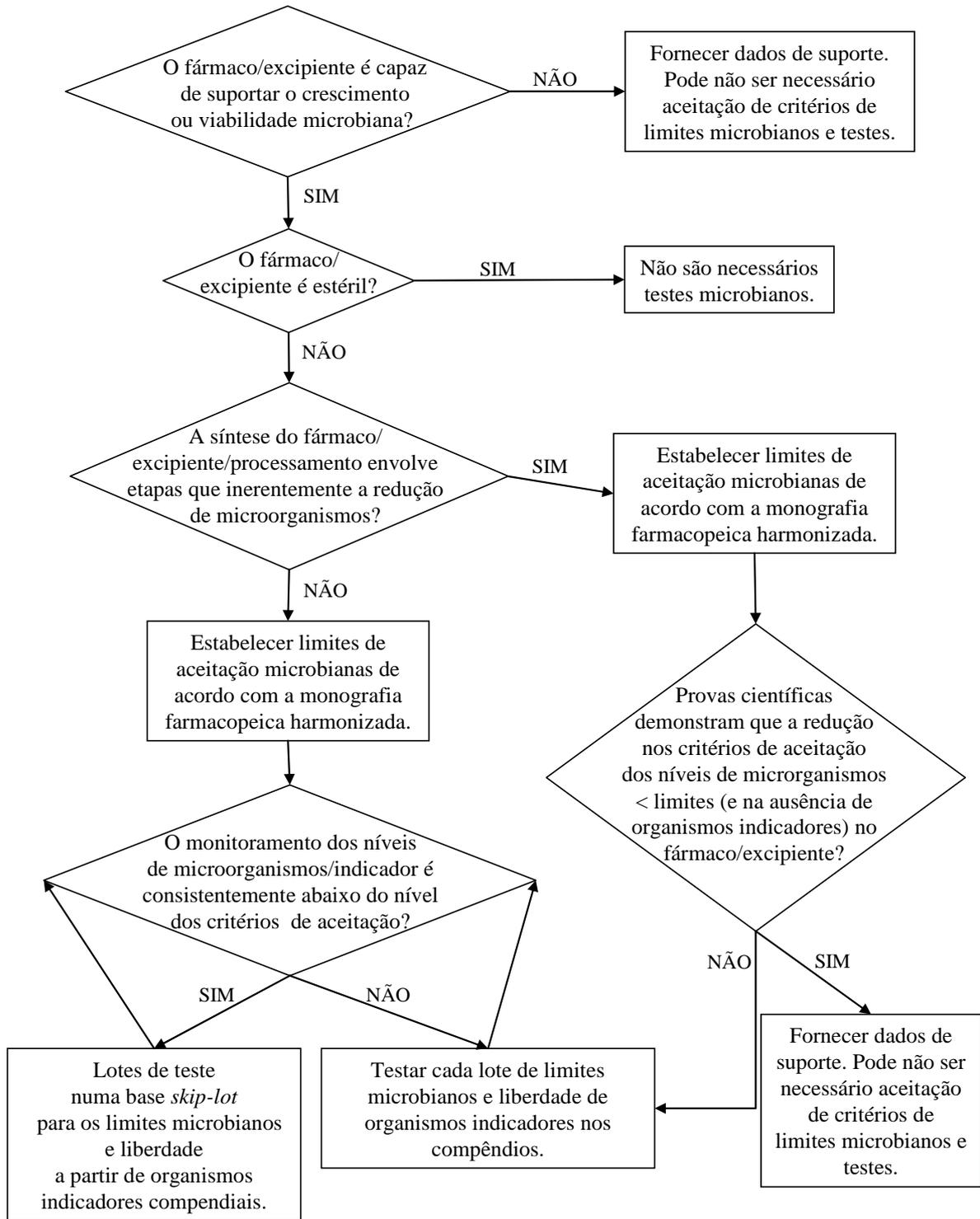
⁴ Um ensaio aquiral combinado com um método para controlar os enantiômeros opostos pode ser aceitáveis, em vez do doseamento aquiral.

⁵ O nível do enantiômero oposto da substância ativa pode ser derivada a partir de dados de ensaio quirais ou a partir de um processo separado.

⁶ Testes estereoespecíficos do medicamento não são necessários se a racemização demonstrar ser insignificante durante a fabricação do medicamento e durante a armazenagem do medicamento acabado.

(Adaptado de ICH, 1999.)

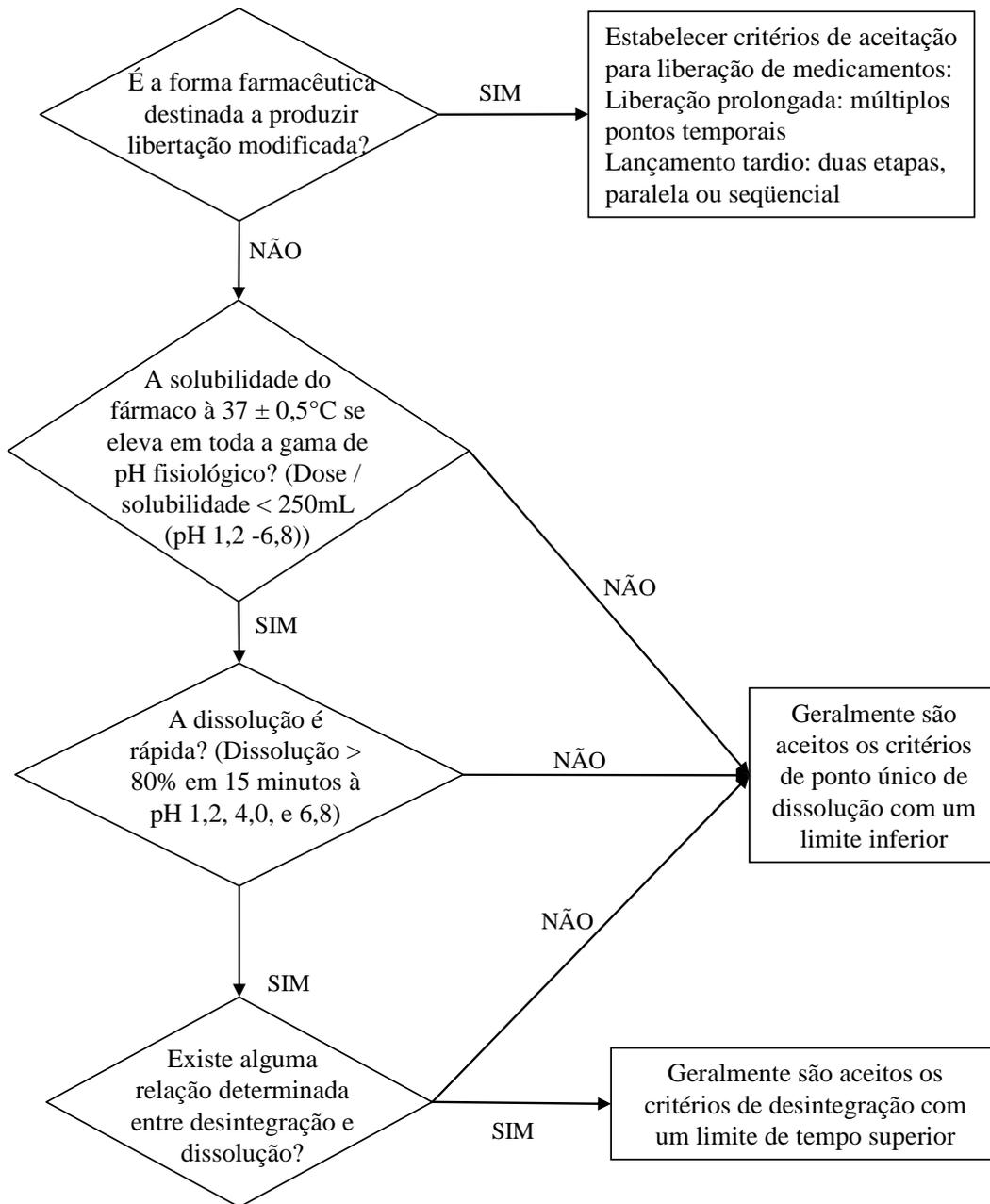
Figura 6 - Árvore de decisão 5: Estabelecer identificação, doseamento e procedimentos para impurezas enantioméricas para quiralidade em fármacos e medicamentos novos



(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 7 - Árvore de decisão 6: Atributos de qualidade microbiológica da substância ativa e excipientes

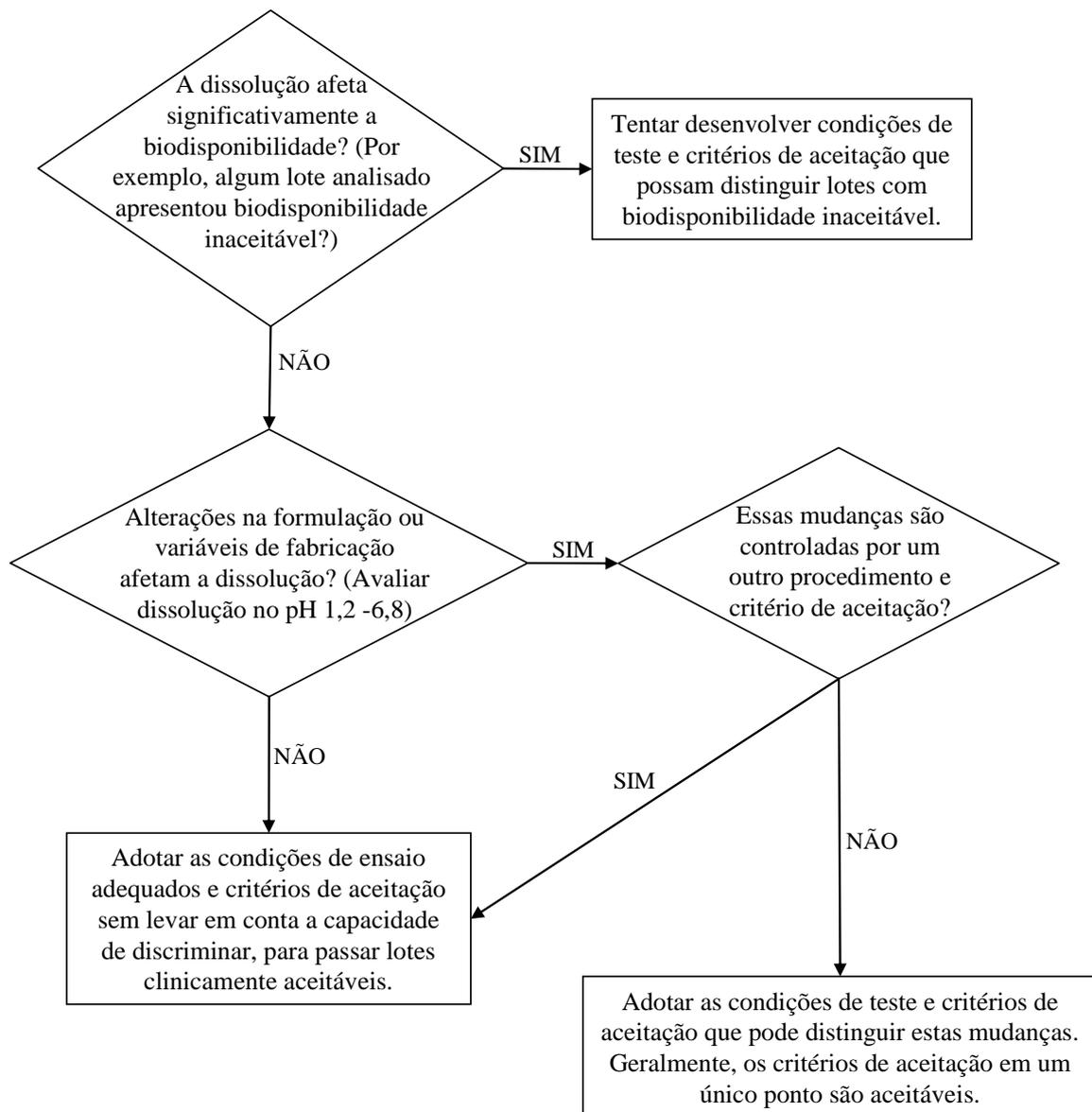
1. Que tipo de critérios de aceitação de liberação de ativos são adequados?



(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 8 - Árvore de decisão 7: Definição de critérios de aceitação para a dissolução de medicamentos

2. Que condições específicas de ensaio e critérios de aceitação são apropriados? [libertação imediata]

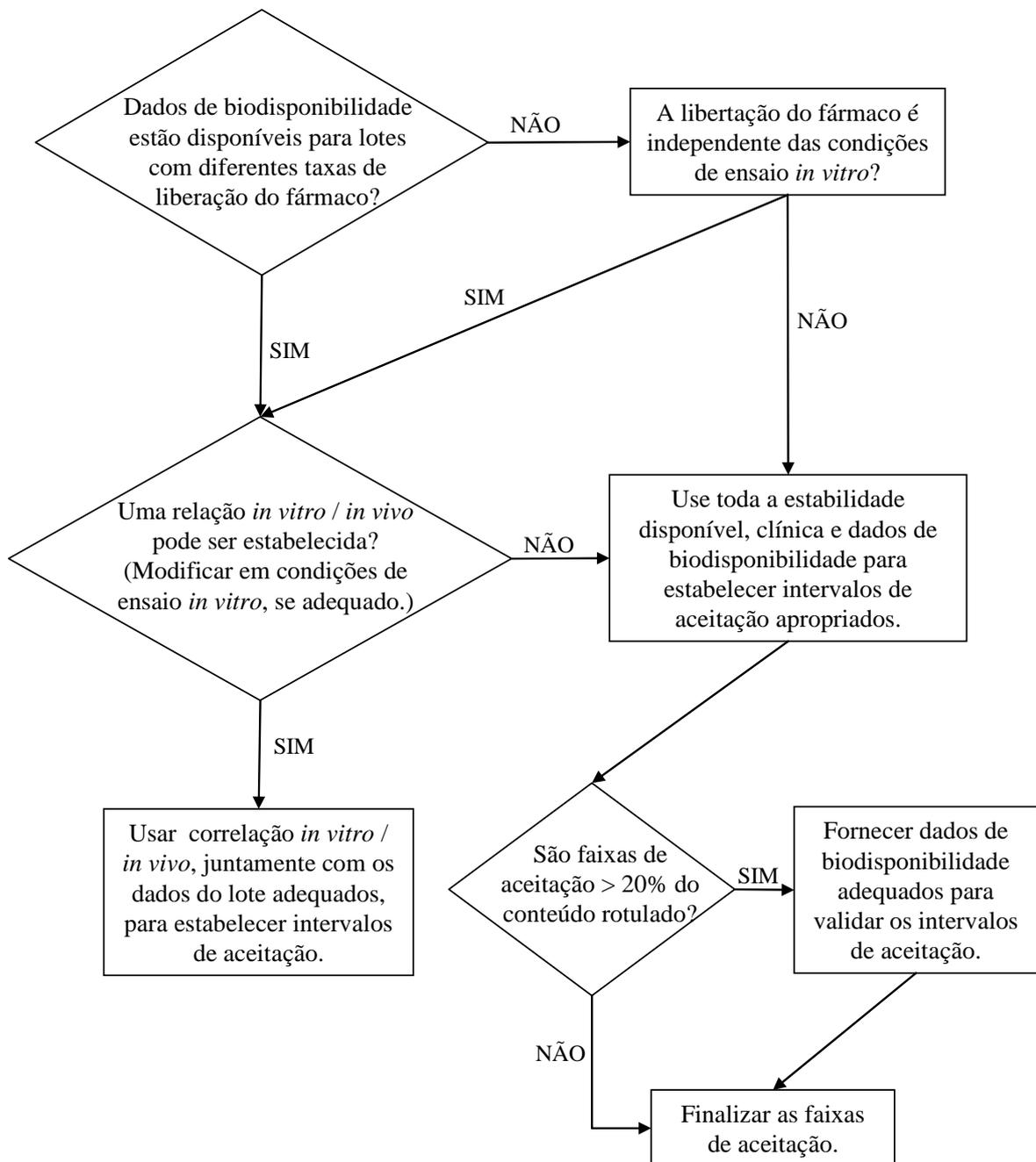


(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 9 - Árvore de decisão 7: Definição de critérios de aceitação para a dissolução de medicamentos (continuação)

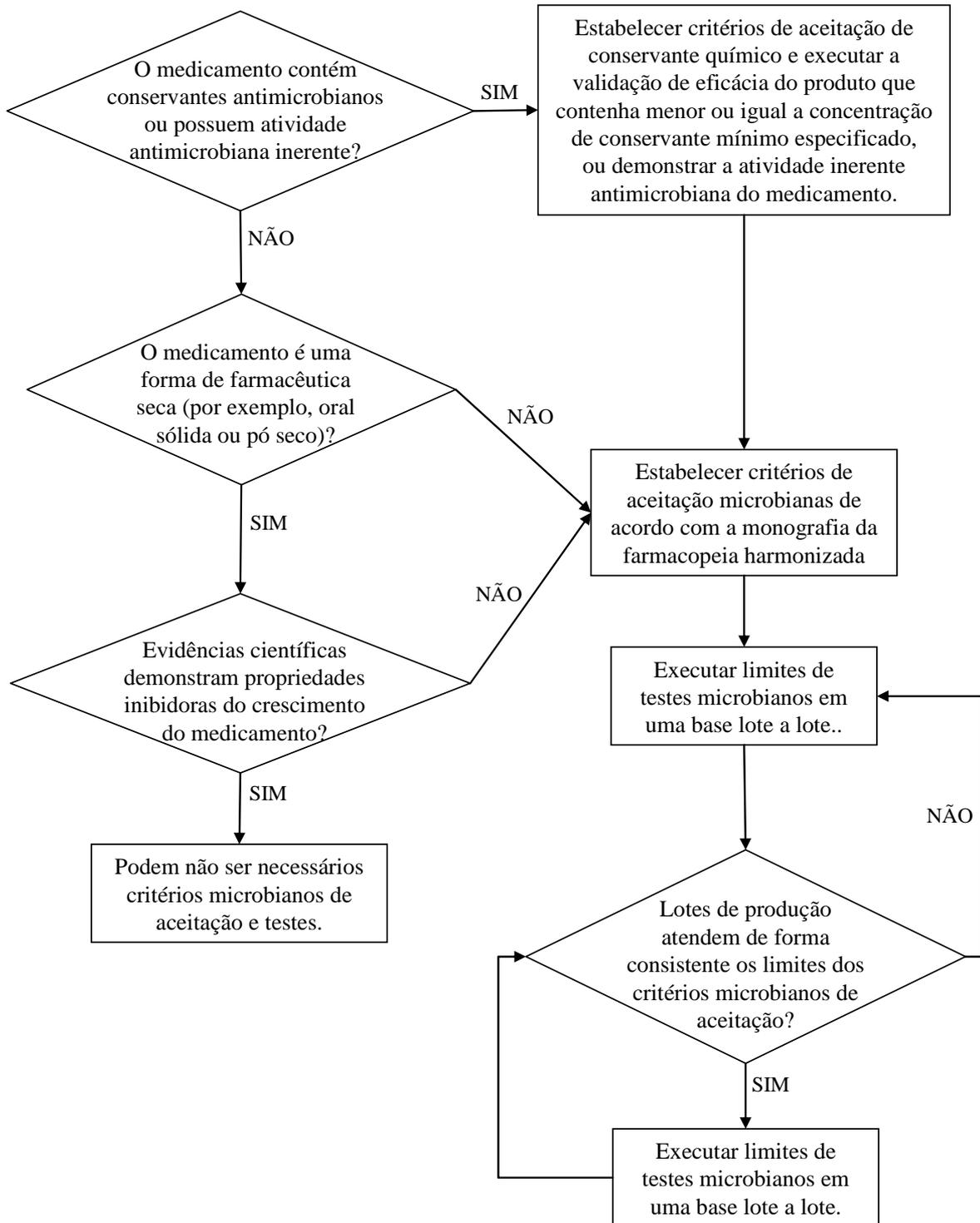
3.

Quais são as capacidades adequadas de aceitação? [liberação prolongada]



(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 10 - Árvore de decisão 7: Definição de critérios de aceitação para a dissolução de medicamentos (continuação)



(Adaptado de ICH, 1999.)

Figura 11 - Árvore de decisão 8 - Atributos de qualidade microbiológica de medicamentos não estéreis.

3.4.1.2. Comentários finais da implantação do sistema em Farmanguinhos

A implantação de um sistema de desenvolvimento com abordagens PAT e QbD não é uma tarefa simples para nenhuma organização, independente de sua dimensão e conformação. A necessidade de consolidação de conhecimentos avançados em campos diversos, a estruturação de um grupo de trabalho multidisciplinar, a mudança de cultura, a aquisição de sistemas de monitoramento, alterações de *lay out* de algumas áreas, tudo isso acarreta uma demanda de trabalho alta. Os investimentos são, em um primeiro momento, também relevantes, mas alguns especialistas no assunto indicam que os gastos iniciais são amortizados em pouco tempo, em virtude dos ganhos obtidos com a nova rotina de trabalho e as possibilidades de alterações mais imediatas, sem a necessidade de aguardar decisões vindas da agência reguladora.¹⁰³

Estes mesmos autores, entretanto, indicam a necessidade de suporte gerencial expressivo neste momento, devendo esta demanda estar inserida na estratégia ampla da organização.

Para organizações maiores, estes autores não vislumbram a necessidade de contratação expressiva de profissionais, mas apenas de um remanejamento dos especialistas já disponíveis na empresa. Mas eles mesmos indicam que pode ser interessante a contratação de expertos em assuntos específicos, os quais podem, inclusive, treinar o pessoal interno. Eles chegam a traçar um perfil primário de um engenheiro/cientista de análise de processo, cujas competências são abaixo repetidas:

- Técnica: cientista analítico bem capacitado, com compreensão do processo de fabricação.
- Contato interpessoal: gerenciamento de projeto, interagindo em níveis diferentes e criando fortes laços entre os parceiros internos e externos da equipe, além de um bom apaziguador de conflitos.
- Iniciativa: pessoa com sólida noção de responsabilidade e com características de perseverança.
- Foco na organização: toma decisões baseadas em valor, avaliando as questões não apenas de forma técnica, mas também na oportunidade.
- Inovação: procura novas formas de resolução de problemas, estando a par das novas tecnologias e tendências.
- Aprendizagem: carreira em crescente consolidação, incorporando sempre novos conhecimentos e habilidades.

É importante ressaltar que uma parcela considerável dos artigos científicos encontrados sobre o tema possui autores que congregam universidades e centros de pesquisa governamentais com empresas do setor farmacêutico, como é o caso, por exemplo, da Merck^{83, 94}, da Novartis⁸⁵, da Astellas Pharma¹⁰⁴, e do setor de instrumentação, como a VTT Optical Instruments⁸⁴.

Considera importante também que as instituições de ensino, principalmente os programas de pós-graduação, particularmente diante das oportunidades de criação de programas interinstitucionais [Programa de Doutorado Interinstitucional (DINTER) e Programa de Mestrado Interinstitucional (MINTER)] por parte da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), disponibilizem cursos que possam capacitar os profissionais a esta vertente de atividade específica.

Este tipo de projeto envolve demandas específicas de engenharia, voltadas para as necessidades de instalação que apresentam requisitos específicos, os quais devem, inclusive, ser contemplados também no custo do projeto de iniciação de PAT.

Assim, acredita-se que Farmanguinhos, frente à expressividade que possui diante do cenário farmacêutico nacional e ao papel de liderança que exerce junto aos laboratórios públicos, tenha condições de dar início a este processo de implantação de um sistema de desenvolvimento diferenciado e alicerçado nas bases técnico-científicas ditadas pelos órgãos regulatórios mais consolidados no cenário mundial.

4. CONCLUSÃO

Apesar do processo de desenvolvimento farmacêutico (incluindo as áreas de galênica, metodologia analítica e validação) de Farmanguinhos encontrar-se em um nível de maturidade inicial, se avaliado frente às recomendações internacionais, foi possível identificar que há um esforço da equipe técnica multidisciplinar em buscar a adesão de suas atividades e da estrutura de documentação às diretrizes do Guia ICH Q8(R2).

Uma vez que a proposta de procedimento para utilização dos princípios do QbD e da PAT no processo de desenvolvimento farmacêutico de Farmanguinhos, de acordo com o guia ICH Q8 e o guia específico da FDA, seja introduzida, em alguma extensão, na rotina de trabalho da Unidade, acredita-se que haverá um ganho tecnológico e de qualidade, bem como um incremento na celeridade de possíveis alterações pós-registro que se façam necessárias no futuro.

No momento, há necessidade de aprimoramento dos processos de trabalho da Unidade, com um real e efetivo alinhamento entre a gestão tecnológica e da inovação, e o planejamento estratégico, as metas institucionais e a demanda das políticas governamentais de saúde pública.

Entretanto, para que qualquer proposta de intervenção seja bem sucedida, é essencial o envolvimento e a mobilização, em diferentes gradações, de todos os níveis da Unidade – da cúpula estratégica ao núcleo operacional.

Para aportar novos conhecimentos e processos de trabalho são necessários investimentos em recursos materiais, além dos custos diretos e indiretos para captação e capacitação de recursos humanos.

Contudo, o principal obstáculo a ser superado não é de natureza material, orçamentária ou financeira. Consiste simplesmente na resistência das pessoas à mudança de cultura e dos métodos de organização do trabalho. Isso se deve ao fato de não se encontrar disseminado de forma clara para todos os colaboradores o que se tem a lucrar com a utilização de ferramentas de gestão de qualidade e de processos baseadas em ciência e gestão de risco.

Os princípios de *Quality by Design* e da Tecnologia Analítica de Processo podem ser aplicados, de forma a agregar qualidade ao processo de desenvolvimento e de produção de novos medicamentos em Farmanguinhos, com possibilidade de repercussão até mesmo para outras Unidades de produção da FIOCRUZ.

5. PERSPECTIVAS

O procedimento proposto nesta dissertação encontra-se em fase embrionária, tendo características empíricas e estando adstrito ainda à esfera conceitual e teórica.

Desta forma, é essencial a continuidade do trabalho iniciado, com o aprimoramento da proposta apresentada, mediante um detalhamento das ações gerenciais, ferramentas e atividades, bem como a divulgação e capacitação institucional no intuito de se implantar e utilizar os princípios de QbD e da PAT no processo de desenvolvimento farmacêutico de Farmanguinhos, de acordo com o guia ICH Q8 e o guia específico da FDA

6. REFERÊNCIAS

(1) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9, Step 4, Nov. 2005.

(2) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2), Step 4, Aug. 2009.

(3) Juran, J.M. A Qualidade desde o Projeto: novos passos para planejamento da qualidade em produtos e serviços. São Paulo: Cengage Learning, 1992. 551p.

(4) Food and Drug Administration. Guidance for Industry. PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. Sept. 2004.

(5) Fundação Oswaldo Cruz. Plano quadrienal: 2005-2008. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2005. 105 p.

(6) Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva. Mais saúde: direito de todos: 2008 – 2011. 2.^a ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008. 100 p.

(7) Menicucci TMG. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(7):1620-1625, jul, 2009.

(8) Instituto de Tecnologia em Fármacos. Manual da Qualidade. 2009-2012.

(9) Yu, L.X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research* 25 (4) (2008) 781-791.

(10) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality, Module 3, M4Q(R1), Sept. 2002.

(11) Potter C. PQLI Application of Science- and Risk-based Approaches (ICH Q8, Q9, and Q10) to Existing Products. *J Pharm Innov.* 2009; 4:4–23.

- (12) Nosal R, Schultz T. PQLI Definition of Criticality. *J Pharm Innov.* 2008; 3:69–78.
- (13) Lepore J, Spavins J. PQLI Design Space. *J Pharm Innov.* 2008; 3:79–87.
- (14) Brasil. Instrução Normativa n.º 11. Dispõe sobre os procedimentos relacionados à protocolização do HMP e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na Resolução-RDC nº 46, de 6 de outubro de 2009. *Diário Oficial da União, Seção 1.* 2009 Out 7. p. 60.
- (15) EC Draft Variations Regulations and Public Consultation Paper Version: 24 October 2007 (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/varreg/index.htm>)
- (16) United States of America. Department of Defense. DOD Preferred Methods for Acceptance of Product, April 1996.
- (17) Lo, S.C.; Venkatesh, K.; Roberts, G.F. Benefits and challenges of PAT implementation in generic pharmaceutical manufacturing. *PAT 3* (2006) 13-18.
- (18) Suzzi, D.; Radl, S.; Khinast, J.G. Local analysis of the tablet coating process: impact of operation conditions on film quality. *Chemical Engineering Science* 65 (2010) 5699-5715.
- (19) Wu, H.; Tawakkul, M.; White, M.; Khan, M.A. Quality-by-design (QbD): an integrated multivariate approach for the component quantification in powder blends. *International Journal of Pharmaceutics* 372 (2009) 39-48.
- (20) Ivey, J.W.; Vehring, R. The use of modeling in spray drying of emulsions and suspensions accelerates formulation and process development. *Computers and Chemical Engineering* 34 (2010) 1036-1040.
- (21) Verma, S.; Lan, Y.; Gokhale, R.; Burgess, D.J. Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation. *International Journal of Pharmaceutics* 377 (2009) 185-198.
- (22) Skrdla, P.J.; Wang, T.; Antonucci, V.; Dowling, T.; Ge, Z.; Ellison, D.; Curran, J.; Mohan, G.; Wyvratt, J. Use of a quality-by-design approach to justify removal of the HPLC

weight% assay from routine API stability testing protocols. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 50 (2009) 794-796.

(23) Storme-Paris, I.; Clarot, I.; Esposito, S.; Chaumeil, J.C.; Nicolas, A.; Brion, F.; Rieutord, A.; Chaminade, P. Near InfraRed Spectroscopy homogeneity evaluation of complex powder blends in a small-scale pharmaceutical preformulation process, a real-life application. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;72(1):189-198.

(24) Brasil. Resolução RDC n.º 186. Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias. *Diário Oficial da União, Seção 1*. 2004 Jul 28. p. 35.

(25) Brasil. Resolução RDC n.º 249, de 13 de setembro de 2005. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, conforme anexo I da presente Resolução. *Diário Oficial da União, Suplemento ANVISA, Seção 1*. 2005 Set 26. p. 1-11.

(26) Brasil. Resolução RDC n.º 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Seção 1*. 2009 Nov 18. p. 39-40.

(27) Brasil. Resolução RDC n.º 251, de 7 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. *Diário Oficial da União, Seção 1*. 1997 Set 23. p. 21.117-21.119.

(28) Brasil. Resolução RDC n.º 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o Regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Seção 1*. 2008 Jun 06. p. 52-56.

(29) Brasil. Resolução RDC n.º 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. *Diário Oficial da União, Seção 1*. 2010 Ago 12. p. 36-38.

(30) Brasil. Resolução RE n.º 897, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Seção 1. 2003 Jun 02. p. 54.

(31) Brasil. Resolução-RDC n.º 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União, Seção 1. 2011 Ago 5. p. 117-119.

(32) Brasil. Resolução RE n.º 1170, de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Diário Oficial da União, Seção 1. 2006 Abr 24. p. 101-102.

(33) Brasil. Resolução RDC n.º 34, de 3 de junho de 2008. Institui o Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência - SINEB e o Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência - CNVB. Diário Oficial da União, Seção 1. 2008 Jun 04. p. 49.

(34) Brasil. Informe Técnico n.º 2. Esclarecimento sobre a Instrução Normativa n.º 6, de 18 de abril de 2007, que trata do Guia para a Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos. 2008 Jul 15. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/informes/2008/02_160708.htm. Acesso em: 2 de set. 2010.

(35) Brasil. Instrução Normativa n.º 2, de 30 de março de 2009. Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos. Diário Oficial da União, Seção 1. 2009 Abr 01. p. 41-42.

(36) Brasil. Resolução RE n.º 1, de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Diário Oficial da União, Suplemento ANVISA, Seção 1. 2005 Ago 01. p. 1-2.

(37) Ministério da Saúde. Brasília: Assessoria de Imprensa do Ministério da Saúde; 2008. Fábrica de medicamentos adquirida pela Fiocruz vai quintuplicar a produção atual; 2004 Ago 05. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=10769. Acesso em: 2 de set. 2008.

(38) Instituto de Tecnologia em Fármacos. Procedimento Operacional Padrão – Processos de Demandas [em elaboração]. 2008 Dez 15. 9 p.

(39) Brasil. Decreto n.º 6.108, de 4 de maio de 2007. Concede licenciamento compulsório, por interesse público, de patentes referentes ao Efavirenz, para fins de uso público não comercial. Diário Oficial da União, Seção 1. 2007 Mai 07. p. 2.

(40) Brasil. Decreto n.º 3.201, de 6 de outubro de 1999. Dispõe sobre a concessão, de ofício, de licença compulsória nos casos de emergência nacional e de interesse público de que trata o art. 71 da Lei no 9.279, de 14 de maio de 1996. Diário Oficial da União, Seção 1. 1999 Dez 22.

(41) Gadelha, CAG (Coord.). Projeto Perspectivas do Investimento no Brasil. Nota Técnica Setorial “Perspectivas do Investimento em Saúde. Sistema Produtivo 11 – Complexo Industrial da Saúde”. Rio de Janeiro, IE/UFRJ. 2009. 86p.

(42) Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Nehal A. Kasim, Marc Whitehouse, Chandrasekharan Ramachandran, Marival Bermejo, Hans Lennernäs, Ajaz S. Hussain, Hans E. Junginger, Salomon A. Stavchansky, Kamal K. Midha, Vinod P. Shah, and Gordon L. Amidon. *Molecular Pharmaceutics* 2004 v.1 n.1, p.85-96.

(43) Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability". *Pharmaceutical Research* 1995 v.12 n.3 p.413–420.

(44) Wan, S.; Sun, Y.; Qi, X.; Tan, F. Improved bioavailability of poorly water-soluble drug curcumin in cellulose acetate solid dispersion. *AAPS PharmSciTech* 13 (1) (2012) 159-166.

(45) Hecq, J.; Deleers, M.; Fanara, D.; Vranckx, H.; Amighi, K. Preparation and characterization of nanocrystals for solubility and dissolution rate enhancement of nifedipine. *International Journal of Pharmaceutics* 299 (1-2) (2005) 167-177.

(46) Chakraborty, S.; Shukla, D.; Vuddanda, P.R.; Mishra, B.; Singh, S. Effective in-vivo utilization of lipid-based nanoparticles as drug carrier for carvedilol phosphate. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 63 (6) (2011) 774-779.

(47) Chadha, R.; Saini, A.; Arora, P.; Bhandari, S. Pharmaceutical cocrystals: A novel approach for oral bioavailability enhancement of drugs. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 29 (3) (2012) 183-218.

- (48) Blagden, N.; de Matas, M.; Gavan, P.T.; York, P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (7) (2007) 617-630.
- (49) Saleem, I.Y.; Smyth, H.D.C. Micronization of a soft material: Air-jet and micro-ball milling. *AAPS PharmSciTech* 11 (4) (2010) 1642-1649.
- (50) Bentham, A.C.; Kwan, C.C.; Boerefijn, R.; Ghadiri, M. Fluidised-bed jet milling of pharmaceutical powders. *Powder Technology* 141 (3) (2004) 233-238.
- (51) Heng, P.W.S.; Chan, L.W.; Lee, C.C. Ultrafine grinding using a fluidized bed opposed jet mill: Effects of process parameters on the size distribution of milled particles. *S.T.P. Pharma Sciences* 10 (6) (2000) 445-451.
- (52) Midoux, N.; Hosek, P.; Pailleres, L.; Authelin, J.R. Micronization of pharmaceutical substances in a spiral jet mill. *Powder Technology* 104 (2) (1999) 113-120.
- (53) Menyhart, M.; Miskiewicz, L. Comminution and structural changes in a jet mill. *Powder Technology* 15 (2) (1976) 261-266.
- (54) Ramanujam, M.; Venkateswarlu, D. Studies in fluid energy grinding. *Powder Technology* 3 (1) (1969) 92-101.
- (55) Ward, G.H.; Schultz, R.K. Process-induced crystallinity changes in albuterol sulfate and its effect on powder physical stability. *Pharmaceutical Research* 12 (5) (1995) 773-779.
- (56) Brodka-Pfeiffer, K.; Langguth, P.; Grab, P.; Häusler, H. Influence of mechanical activation on the physical stability of salbutamol sulphate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (2003) 393-400.
- (57) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A, Step 4, Oct. 1999.

- (58) Hansuld, E.; Briens, L.; Sayani, A.; McCann, J. AN Investigation of the Relationship Between Acoustic Emissions and Particle Size. *Powder Technology* 219 (2012) 111–117.
- (59) Nalluri, V.R.; Schirg, P.; Gao, X.; Viridis, A.; Imanidis, G.; Kuentz, M. Different modes of dynamic image analysis in monitoring of pharmaceutical dry milling process. *International Journal of Pharmaceutics* 391 (1-2) (2010) 107-114.
- (60) Thirunahari, S.; Chow, P.S.; Tan, R.B.H. Quality by design (QbD)-based crystallization process development for the polymorphic drug tolbutamide. *Crystal Growth & Design* 11 (7) (2011) 3027-3038.
- (61) Simon, L.L.; Merz, T.; Dubuis, S.; Lieb, A.; Hungerbuhler, K. In-situ monitoring of pharmaceutical and specialty chemicals crystallization processes using endoscopy-stroboscopy and multivariate image analysis. *Chemical Engineering Research and Design* (2012), no prelo.
- (62) Barrett, P.; Smith, B.; Worlitschek, J.; Bracken, V.; O’Sullivan, B.; O’Grady, D. A review of the use of process analytical technology for the understanding and optimization of production batch crystallization processes. *Organic Process Research & Development* 9 (2005) 348-355.
- (63) ANVISA - Bulário Eletrônico. Bula medicamento Stocrin[®]. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp>. Acesso em: 18 de nov. 2011.
- (64) Brasil. Lei n.º 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial da União, Seção 1*. 1996 Nov 14.
- (65) Brasil. Resolução n.º 16, de 2 de março de 2007. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União, Seção 1*. 2007 Mar 05. p. 29.
- (66) He, Z.; Zhong, D.; Chen, X., Liu, X.; Tang, X.; Zhao, L. Development of a dissolution medium for nimodipine tablets based on bioavailability evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 21, p. 487-491, 2004.
- (67) CDER/FDA. Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate via solid oral dosage forms, 1997. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em: 10 de mai. 2012.

- (68) Galia, E.; Nicolaidis, E.; Horter, D.; Lobenberg, R.; Reppas, C.; Dressman, J. B. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. *Pharmaceutical Research* 15 (5) (1998) 698-705.
- (69) Aulton, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2 ed. Artmed Editora S.A. 2005.
- (70) Lu, A.T.K.; Frisella, M.E.; Johnson, K.C. Dissolution modeling: factors affecting the dissolution rates of polydisperse powders. *Pharmaceutical Research* 10 (9) (1993) 1308-1314.
- (71) Hancock, B.C.; Zografi, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86 (1) (1997) 1-12.
- (72) Rajjada, D.K.; Prasad, B.; Paudel, A.; Shah, R.P.; Singh, S. Characterization of degradation products of amorphous and polymorphic forms of clopidogrel under solid state stress conditions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 52 (3) (2010) 332-344.
- (73) Kumar, L.; Popat, D.; Bansal, A.K. Investigation of the atypical glass transition and recrystallization behavior of amorphous prazoin salts. *Pharmaceutics* 3 (2011) 525-537.
- (74) Singhal, D.; Curatolo, W. Drug polymorphism and dosage form design: A practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (3) (2004) 335-347.
- (75) Florence, A.T.; Salole, E.G. Changes in crystallinity and solubility on comminution of digoxin and observations on spironolactone and oestradiol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 28 (8) (1976) 637-642.
- (76) Chiao, C.S.L.; Price, J.C. Formulation, preparation and dissolution characteristics of propranolol hydrochloride microspheres. *Journal of Microencapsulation* 11 (2) (1994) 153-159.
- (77) Simões, S.; Sousa, A.; Figueiredo, M. Dissolution rate studies of pharmaceutical multisized powders – a practical approach using the Coulter method. *International Journal of Pharmaceutics* 127 (2) (1996) 283-291.

(78) Shaw, L.R.; Irwin, W.J.; Grttan, T.J.; Conway, B.R. The development of a modified dissolution method suitable for investigating powder mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 28 (9) (2002) 1147-1153.

(79) Costa, M.A. *Desenvolvimento e avaliação de sistemas incrementadores de dissolução de efavirenz*. 2011. 143 p. Dissertação de mestrado – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.

(80) Fandaruff, C. *Caracterização físico-química de efavirenz para o desenvolvimento de sistemas incrementadores de dissolução*. 2012. 137 p. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina. 2012.

(81) Brasil. Resolução nº 310, de 1 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. *Diário Oficial da União*, Brasília, 22 dez. 2004.

(82) Ribeiro, J. A. A. *Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para o controle de qualidade de Efavirenz matéria-prima, comprimidos e em dose fixa combinada com Didanosina e Lamivudina*. 2006. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2006.

(83) Higgins, J.; Green, R.; Pizley, N.; Kleissas, K.; Saikia, S.; Chow, J.; Zimmerman, J.; Colvin, P.; Plank, R.; Hunke, B.; Zega, J.; Witulski, F.; John, C.; Smith, E.; Bowen, B.; Mateos, A.; Reynolds, S.; Reed, R. A state-of-art approach to integrating PAT into a pharmaceutical development pilot plant. *PAT* 2 (5) (2005) 23-29.

(84) Lourenço, V.; Lochmann, D.; Reich, G.; Menezes, J.C.; Herdling, T.; Schewitz, J. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81 (2012) 438-447.

(85) Leskinen, J.T.T.; Okkonen, M.-A.H.; Toiviainen, M.M.; Poutiainen, S.; Tenhunen, M.; Teppola, P.; Lappalainen, R.; Ketolainen, J.; Järvinen, K. Labscale fluidized bed granulator instrumented with non-invasive process monitoring devices. *Chemical Engineering Journal* 164 (2010) 268-274.

(86) El-Hagrasy, A.S.; D'Amico, F.; Drennen III, J.K. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-

optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95 (2006) 392-406.

(87) Garcia, T.; Elsheimer, B.; Tarczynski, F. Examination of components of variance for a production scale, low dose powder blend and resulting tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 21 (1995) 2035–2045.

(88) Estados Unidos da América. 21 CFR Parts 210 and 211. Current Good Manufacturing Practice; Proposed Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals. *Federal Register*, v. 61, n. 87. 1996 May 03. p. 20104-20115.

(89) El-Hagrasy, A. S.; Morris, H. R.; D'Amico, F.; Lodder, R. A. and Drennen, J. K. (2001), Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001;90(9):1298–1307.

(90) Allen, T. *Particle Size Measurement Powder Sampling and Particle Size Measurement*. Vol 1, 5th ed. London, UK: Chapman & Hall; 1997:1-4.

(91) Blanco, M.; Alcalá, M.; González, J. M. and Torras, E. (2006), A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: Tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006;95(10): 2137–2144.

(92) Soto, J.C.; Meza, C.P.; Caraballo, W.; Conde, C.; Li, T.; Morris, K. R.; Romanach, R.J. On Line Non-Destructive Determination of Drug Content in Moving Tablets Using Near Infrared Spectroscopy”, *Journal of Process Analytical Technology*, 2005, 2(5), 8 -15.

(93) Caban, I. S. *Non-destructive Quantitative Analysis of Moving Tablets by Near Infrared Spectroscopy (NIRS)*. Mayaguez: University of Puerto Rico; 2008. 62 p.

(94) Möltgen, C.V.; Puchert, T.; Menezes, J.C.; Lochmann, D.; Reich, G. A novel in-line NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process. *Talanta*, 2012;92: 26-37.

(95) Gendre, C.; Genty, M.; Boiret, M.; Julien, M.; Meunier, L.; Lecoq, O.; Baron, M.; Chaminade, P.; Péan, J.M. Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 43(4), 244-250.

- (96) Müller, J.; Brock, D.; Knop, K.; Zeitler, A.; Kleinebudde, P.; Prediction of dissolution time and coating thickness of sustained release formulations using Raman spectroscopy and terahertz pulsed imaging. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 80 (2012) 690-697.
- (97) Farmacopéia Brasileira. 5^a. ed. Brasília: Anvisa, (2010) 236-237.
- (98) Higgins, J.P.; Arrivo, S.M.; Thurau, G.; Green, R.L.; Bowen, W.; Lange, A.; Templeton, A.C.; Thomas, D.L.; Reed, R.A. Spectroscopic Approach for On-Line Monitoring of Particle Size during the Processing of Pharmaceutical Nanoparticles. *Analytical Chemistry* 75 (8) (2003) 1777-1785.
- (99) Kourti, T. Multivariate dynamic data modeling for analysis and statistical process control of batch processes, start-ups and grade transitions. *Journal of Chemometrics* 17(2003) 93-109.
- (100) Kourti, T. Process analytical technology and multivariate statistical process control - Wellness index of product and process - part 2. *Journal of Process Analytical Technology* 2 (1) (2005) 24-29.
- (101) Popo, M.; Romero-Torres, S.; Conde, C.; Romañach, R.J. Blend uniformity analysis using stream sampling and near infra-red spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 3 (2002) 1-11.
- (102) El-Hagrasy, A.S.; D'Amico, F.; Drennen III, J.K. A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending. Part I: D-optimal design for characterization of powder mixing and preliminary spectral data evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95 (2006) 392-406.
- (103) Guenard, R.; Thurau, G. Implementation of process analytical technologies. *In Process Analytical Technology – Spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries*. Editado por Katherine A. Bakeev. Blackwell Publishing, 2005.
- (104) Momose, W.; Yoshino, H.; Katakawa, Y.; Yamashita, K.; Imai, K.; Sako, K.; Kato, E.; Irisawa, A.; Yonemochi, E.; Terada, K. Applying terahertz technology for nondestructive detection of crack initiation in a film-coated layer on a swelling tablet. *Results in Pharma Sciences* 2 (2012) 29-37.