

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos
Vice-diretoria de Educação, Pesquisa e Inovação
Departamento de Educação

Material didático de apoio ao curso de Inverno:

Novos caminhos para o desenvolvimento farmacêutico:
Introdução aos conceitos de *Quality by Design*.

Rio de Janeiro
Julho 2022

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos
Vice-diretoria de Educação, Pesquisa e Inovação
Departamento de Educação

Novos caminhos para o desenvolvimento farmacêutico:
Introdução aos conceitos de *Quality by Design*.

Material didático de apoio elaborado como parte do curso oferecido na Escola de Inverno pelo Departamento de Educação da Vice-diretoria de Educação, Pesquisa e Inovação de Farmanguinhos.

Elaboração:

Thiago Frances Guimarães
Ana Paula dos Santos Matos
Diogo Dibo do Nascimento
Vanessa Borges da Cunha
Érica Fontes Condado

Rio de Janeiro
Julho 2022

Sumário

Apresentação	4
Introdução	5
Apresentação dos conceitos de <i>Quality by Design</i>	6
Conceitos de risco e principais ferramentas de gerenciamento	12
Utilização do Planejamento Experimental (DoE) no âmbito de QbD.	26
Aplicação dos conceitos de QbD em métodos analíticos (AQbD).....	33

Apresentação

Caro leitor,

A formação de profissionais com conhecimento de QbD se faz necessária para o constante aperfeiçoamento do conceito de qualidade.

Baseado neste cenário, este material didático foi idealizado para auxiliar os alunos inscritos e participantes da Escola de Inverno de Farmanguinhos 2022, no intuito de fornecer um guia sobre o conteúdo abordado durante o curso “Novos caminhos para o desenvolvimento farmacêutico: Introdução aos conceitos de *Quality by Design*”. O curso foi elaborado para introduzir conceitos e apresentar trabalhos desenvolvidos utilizando as ferramentas de qualidade além de fomentar o conhecimento de um desenvolvimento farmacêutico pautado em QbD.

Introdução

A implementação do conceito de *Quality by Design* (QbD) constitui uma ferramenta promissora para a produção de medicamentos pois permite o desenvolvimento de produtos e processos por meio da previsão de riscos, ampliando a possibilidade de gerar medicamentos com eficácia, segurança e qualidade assegurados, aliado a redução de custos, de variabilidade e de tempo de produção.

O conceito de QbD não é novo, mas somente nos últimos anos vem sendo adotado pela indústria farmacêutica como uma abordagem sistemática para o desenvolvimento e controle de processos relacionados à produção de medicamentos. A Instrução Normativa nº 138 da ANVISA apresenta a definição do termo Qualidade pelo Desenho (em tradução livre) como “uma abordagem sistemática que se inicia com objetivos pré-definidos e enfatiza o conhecimento/entendimento dos produtos, dos processos e dos controles em processos. É baseada/suportada pela ciência e pelo gerenciamento de risco da qualidade”.

Recentemente, QbD tem sido considerada também como uma abordagem de ciclo de vida, e é onipresente em todos os estágios de desenvolvimento de um produto. Dessa forma, as indústrias farmacêuticas miram sempre uma fabricação de medicamentos e uma observância regulatória de excelência.

Este curso tem o objetivo de apresentar os conceitos de gerenciamento de risco e *Quality by Design* (QbD) utilizados na pesquisa e no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e métodos analíticos. Pretende-se ainda apresentar as vantagens do uso dessas ferramentas no dia a dia do trabalho e da pesquisa. E por último, trazer a visão dos Guias internacionais ICH Q8 e ICH Q9 assim como a Instrução Normativa INº 138 de 2022 da Anvisa com intuito de aumento de conhecimento e controle dos produtos e processos produtivos.

Apresentação dos conceitos de *Quality by Design*.

A abordagem de QbD envolve uma construção do conhecimento de forma sistemática abordando alguns elementos e ferramentas. Os elementos são direcionados para descrever os atributos de qualidade de um medicamento considerando as necessidades do paciente. Também definirão os parâmetros que permitem a investigação experimental. Por sua vez as ferramentas utilizadas visam o monitoramento das variáveis envolvidas no processo, assegurando a qualidade do produto final.

Os elementos de QbD se dividem em: *Quality Target Product Profile* (QTTP), que pode ser entendido como o perfil de qualidade do produto; os Atributos Críticos de Materiais (*Critical Material Attributes* (CMA)); os Parâmetros Críticos de Processo (*Critical Process Parameters* (CPP)); os Atributos Críticos de Qualidade (*Critical Quality Attributes* (CQA)), o *Design Space* (DS) e a Estratégia de Controle (*Control Strategy* (CS)). Uma organização destes elementos está mostrada na Figura 1.



Figura 1. Elementos de Quality by Design

O QTTP consiste no conjunto de características do produto referente a demanda do paciente, ou seja, representa as características necessárias para o desenvolvimento do produto que atenda a demanda da população levando em consideração as dimensões e embalagem de armazenamento do produto com características farmacocinéticas (por exemplo, dissolução) e critérios de qualidade do produto (por exemplo, pureza, estabilidade e liberação do fármaco). O QTTP no contexto QbD representa as características que irão definir a eficácia e segurança do produto.

Segundo a IN 38 de 2022, o gerenciamento de riscos da qualidade é “um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão do risco

durante o ciclo de vida do produto”. Nesta etapa, são identificados os CMAs e os CPPs que podem afetar os CQAs.

O CMA é baseado nas matérias-primas, visto que elas podem apresentar variações e impactar diretamente o processo de fabricação e a qualidade final do produto. Com isso, ele engloba as propriedades físicas, químicas, biológicas e microbiológicas. Desta forma, o CMA é focado na identificação e nas propriedades físicas ou funcionais das matérias-primas, por exemplo, matérias-primas com polimorfos diferentes que podem impactar tanto na solubilidade do material como perfil de dissolução do produto e até mesmo não apresentar atividade farmacológica.

O CPP consiste na avaliação dos parâmetros críticos do processo produtivo, ou seja, identifica possíveis parâmetros que se sofrerem variação podem impactar diretamente na qualidade do produto.

O CQA representa as propriedades físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de uma matéria-prima, produto intermediário ou produto final que impactam diretamente na qualidade do material obtido. Este elemento está relacionado ao QTTP e a garantia da eficácia clínica do medicamento. O CMA e o CPP são elementos que compõem o CQA.

A Figura 2 apresenta a relação entre CMA, CPP e CQA.



Figura 2. Relação do CMA e CPP com o CQA (adaptado de Yu et al., 2014).

O DS abrange uma série de combinações de variáveis de um processo e de seus parâmetros que visam garantir a qualidade do produto. Esse elemento pode ser aplicado em qualquer escala (bancada, piloto) e auxilia na discussão dos possíveis riscos de processo no *scale-up*. O DS pode ser utilizado em cada operação separadamente ou englobar todo o processo produtivo. Ele pode ser determinado através da combinação de pelo menos três variáveis através da

ferramenta de Planejamento Experimental (DoE) que será abordado com mais detalhes no decorrer deste curso.

O CS consiste em assegurar que o produto seja produzido com a qualidade desejada e de forma robusta. O CS inclui o controle dos materiais de entrada (matérias-primas, embalagens) baseado nas características desses materiais e o impacto deles no processo e na qualidade do produto, especificações do produto, controle das operações unitárias, testes de controle em processo realizados simultaneamente a produção, programas de monitoramento, dentre outros.

Todos esses elementos garantem um controle do ciclo de vida do produto e, conseqüentemente, um melhoramento contínuo do processo produtivo visando sempre garantir a qualidade do produto final.

Já as ferramentas do QbD são: Planejamento Experimental (*Design of Experiments* (DoE)), Avaliação do Risco (*Risk Assessment* (RA)) e Técnicas Analíticas de Processo (*Process Analytical Techniques* (PAT)).

O DoE objetiva conceder informações dos dados experimentais considerando os recursos disponíveis de forma racional. É um método que identifica as condições ótimas de processo através da avaliação de uma relação entre as entradas e saídas de um processo. O DoE permite que a partir de um desenho de estudo bem planejado ocorra a identificação dos fatores mais importantes dentre um conjunto de variações possíveis e pouco conhecidas. O DoE se divide em duas etapas: etapa de *screening* e a etapa de otimização. Essa ferramenta é utilizada através de *softwares* específicos.

O RA viabiliza detalhar as fontes de variação de um sistema e, com isso, priorizar os pontos de investigação de um determinado processo. O RA é realizado durante todo o processo de desenvolvimento de produto. Existem diversos modelos de RA que podem ser empregados como os Métodos de Facilitação de Gerenciamento de Risco Básico (*Basic Risk Management Facilitation Methods*), Análise Preliminar de Perigo (*Preliminary Hazard Analysis* (PHA)), Análise da Árvore de Falhas (*Fault Tree Analysis* (FTA)), Mapeamento de Risco, Estudo de Perigo e Operabilidade (*Hazard and Operability Study* (HAZOP)), Filtração e Priorização de Risco (*Risk Ranking and Filtering*), Análise de Criticidade e Modo Efetivo de Falhas (*Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis* (FMECA)), Análise de Perigo e Pontos Críticos de Controle (*Hazard*

Analysis and Critical Control Points), Modo de Falha e Análise de Efeitos (*Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA)) e Ferramentas de Suporte Estatístico.

O PAT consiste em um conjunto de ferramentas que fornecem suporte ao desenvolvimento, produção e controle de qualidade de um produto avaliando e reduzindo os riscos. O PAT pode ser dividido em algumas categorias: ferramentas multivariadas, analisadores de processos, ferramentas de controle em processo, melhoria contínua e ferramenta de gestão do conhecimento.

A incorporação do PAT nas indústrias farmacêuticas representa uma inovação que permite reduzir o tempo de estocagem do produto na indústria e a melhoria contínua de processo. Essa ferramenta está sendo adicionada nos equipamentos para que os dados qualitativos e quantitativos do material sejam registrados e comparados com conjunto de dados experimentais obtidos anteriormente e analisados pela ferramenta multivariada. Algumas análises não destrutivas (exemplos: espectroscopia de infravermelho proximal (NIR), espectroscopia de Raman) estão sendo implementadas nas indústrias a fim de favorecer a análise em tempo real do processo.

Leitura complementar

ANVISA – Instrução Normativa IN nº 138 de 30 de março de 2022. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares às Atividades de Qualificação e Validação.** Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-138-de-30-de-marco-de-2022-389932120>.

BEZERRA, M. P.; RODRIGUES, L. N. C. Quality by Design (QbD) como ferramenta para otimização dos processos farmacêuticos. **Infarma Ciências Farmacêuticas** v. 29, n. 1, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v29.e1.a2017.pp5-12>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry PAT – A framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance**, 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71012/download#:~:text=The%20goal%20of%20PAT%20is,or%20should%20be%20by%20design>.

GRANGEIA, H. B.; SILVA, C.; SIMÕES, S. P.; REIS, M. S. Quality by Design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 147, p. 19-37, 2020.

GUINDALINI, C.; DE OLIVEIRA, M. M. Quality by design: A new approach to accelerate the technological development in health. **Vigilância Sanitária em Debate-Sociedade Ciência & Tecnologia** v. 5, n. 1, p. 3-10, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19561>

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Guideline Q8 (R2) on Pharmaceutical Development**, 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management**, 2015. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf

YU, L. X.; AMIDON, G.; KHAN, M. A.; HOAG, S. W.; POLLI, J.; RAJU, G. K.; WOODCOCK, J. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. **The AAPS Journal** v. 16, n. 4, p. 771-783, 2014.

ZHANG, L.; MAO, S. Application of quality by design in the current drug development. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 12, n.1, p.1-8, 2017.

Conceitos de risco e principais ferramentas de gerenciamento

Independentemente da área de atuação, as organizações enfrentam influências e fatores de riscos que torna incerto o alcance dos seus objetivos. Gerenciar riscos é parte da liderança e é fundamental para a maneira como a organização é gerida em todos os níveis.

A Gestão de Risco é um sistema coordenado que pode ser aplicado de forma lógica e sistemática para antecipar possíveis falhas de processo, projeto, práticas de gestão, tarefas de análises, avaliação e operação no que se refere a riscos, baseando-se em informações integras e transparentes. Desta forma, o segmento deixa de tratar seus riscos de forma intuitiva e oficializa todas as informações tácitas e/ou as lições aprendidas de um determinado processo.

A exposição aos riscos complexos e dinâmicos, dadas as características intrínsecas dos processos de AQbD, requer uma atenção a Gestão de Risco, ao Gerenciamento de Riscos e conseqüentemente as ferramentas utilizadas na Avaliação de Risco.

A Gestão de Risco são atividades coordenadas para conduzir e controlar uma organização no que se refere a riscos. É o planejamento macro (organizacional) que contempla conceitos, princípios, objetivos, estruturas, competências e processos necessários para gerir os riscos. Decorrente a esta sistemática, o Gerenciamento de Risco é o processo sistemático para uma determinada análise, que consiste na identificação, avaliação, administração e controle de potenciais eventos ou situações. Integrado a este processo a Avaliação de Risco é um processo integrado que envolve a identificação e análise dos riscos, e, contempla as estratégias para enfrentar, evitar ou minimizar de forma qualitativa ou quantitativa o seu risco – Figura 3.

Entretanto, o risco é o efeito da incerteza nos objetivos. Pode ser positivo, negativo ou ambos, o que resulta em oportunidades e ameaças. A fonte de risco pode ser combinada ou individual, e tem o potencial para dá origem a uma falha no processo.



Figura 3. Ilustração da integração entre os processos.

Os princípios da Gestão de Risco estão descritos na norma ABNT NBR ISO 31000:2018, e fornece orientação eficaz e eficiente, comunicando seu valor e explicando sua intenção e propósito na Figura 4.



Figura 4. Princípios da Gestão de Risco baseado na ABNT 31000:2018

Considerando o contexto regulatório, as principais normativas nesse universo são descritas pelo ICH-Q9:2015 – *Quality Guideline*, que fornece princípios e exemplos de ferramentas para gerenciamento de risco de qualidade que podem ser aplicadas a diferentes aspectos da qualidade farmacêutica; e pelas normas ABNT NBR IEC 31000:2018 - Gestão de Riscos – Diretrizes e a

ABNT NBR IEC 31010:2021 – Gestão de Riscos – Técnicas para o processo de avaliação de riscos, tratam dos processos globais de identificação de riscos, gerenciamento e avaliação de riscos. Ambas as normas não são compulsórias, mas são extremamente necessárias para o atendimento as várias legislações brasileiras.

Diferente das referidas normas, de forma compulsória a RDC nº 658 de 30 de março de 2022 dedica o Capítulo II, na Seção V, ao Gerenciamento de Risco da Qualidade e reforça que deve ser aplicado de forma proativa e retrospectiva em vários seguimentos para as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

A sistemática para a avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos requer uma abordagem multidisciplinar, uma vez que os riscos podem abranger amplas causas e consequências. O objetivo deste processo de Gerenciamento de Risco à Qualidade é promover redução dos riscos relacionados a qualidade do produto farmacêutico e assegurar a segurança dos pacientes.

Ao definir os parâmetros básicos, internos e externos relevantes, para a gestão de risco é preciso definir o escopo e os critérios para o resto do processo como um todo, bem como o conhecimento dos riscos específicos a serem avaliados.

Para realizar o Gerenciamento de Riscos à Qualidade (Figura 5) as seguintes etapas devem ser seguidas como suporte:

a) Início do Processo de Gerenciamento dos Riscos à Qualidade: a partir do planejamento estratégico desenhado pela organização é necessário estabelecer o objeto de estudo, objetivo e escopo da análise, a equipe multidisciplinar capacitada, considerando os facilitadores, além de alinhar a metodologia adequada para avaliação dos riscos.

b) Ferramentas de Gerenciamento de Risco: é necessário a utilização de ferramentas para avaliar os riscos. Dentre as ferramentas disponíveis na ABNT NBR IEC 31010:2021 abordaremos neste documento o Brainstorming, Diagrama de Ishikawa e FMEA.

c) Comunicação dos Riscos: a organização deve garantir que a comunicação dos riscos aconteça durante todo o processo de gerenciamento de risco estabelecendo uma abordagem aprovada para apoiar a estrutura e facilitar a aplicação eficaz da gestão de risco. Convém ressaltar que a comunicação e a

consulta sejam oportunas e assegurem que a informação pertinente seja coletada, consolidada, sintetizada e compartilhada como apropriado, e que o retorno seja fornecido e as melhorias sejam implementadas.

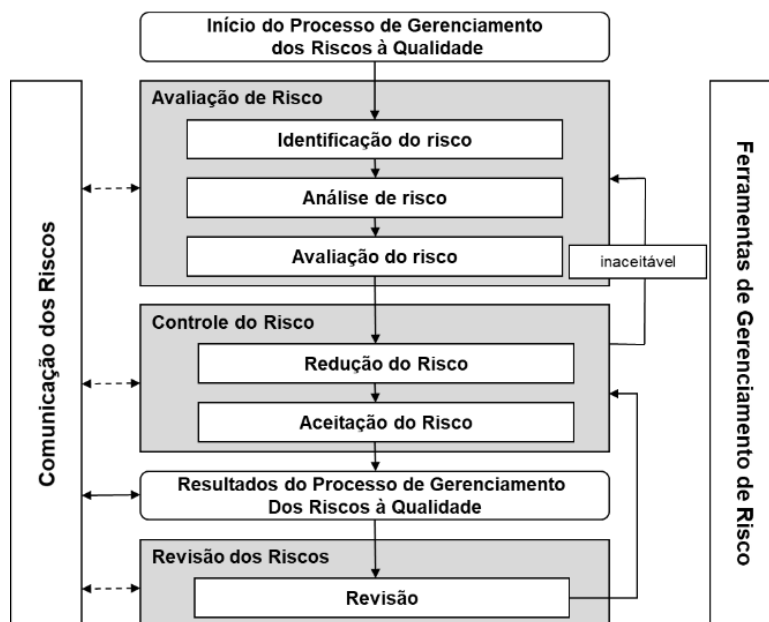


Figura 5. Mapa do processo de gerenciamento dos riscos à qualidade

Conforme Figura 5, os itens para executar a análise de risco são: Avaliação de Risco, Controle de Risco e Revisão dos Riscos

O processo de **Avaliação de Risco** da organização das informações abrange três elementos fundamentais: identificação do risco (falha, dano e causa), a análise de risco (severidade, ocorrência e detecção) e a avaliação de risco (baixa, média e alta). Figura 3.

a) Identificar o risco: etapa que defini as funções do processo/produto/sistema a ser avaliado e aponta as potenciais falhas associadas a cada etapa.

Nessa fase deve ser considerado:

- O que pode dar errado (falhas);
- Quais são as consequências que a falha irá causar no processo caso ela aconteça (dano/efeito);
- Quais são as prováveis causas que levaram a falha a ocorrer.

b) Analisar o risco: avalia os possíveis impactos (severidade) de todas as falhas levantadas.

Ferramentas quantitativas, deve-se considerar os critérios de:

- **Severidade** do dano;
- Probabilidade de **ocorrência** da falha e
- Probabilidade de **detecção** da falha.

Os quadros 1, 2 e 3 trazem exemplos de como o impacto de uma falha pode ser categorizado a fim de auxiliar na elaboração do racional de riscos. Contudo, não deve estar limitado a estas informações. A experiência e a contribuição dos envolvidos devem ser consideradas e os impactos sobre a qualidade do produto e a segurança do paciente devem ser sempre considerados em análises de riscos relacionadas à qualidade do produto.

Quadro 1 - Exemplos para classificação de impactos

Severidade		Definição
2	Baixa	<p>Nenhum impacto significativo aos atributos críticos de qualidade. Sem impacto a saúde do paciente.</p> <p>Consequências que não são notificadas pelo cliente, mas que configuram o não cumprimento de procedimentos internos;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consequências que não representam uma não conformidade regulatória; - Sem impacto em atributos de qualidade ou em indicadores de performance do processo produtivo (por exemplo: impacto no tempo de processo).
4	Média	<p>Impacto mensurável, mas não danoso aos atributos críticos de qualidade. Possível impacto não grave, à saúde do paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consequências que não são facilmente notificadas pelo cliente, que não têm influência negativa no uso do produto; - Consequências que representam uma não conformidade regulatória menor; - Consequências que impactam no processo produtivo, indicando problemas de processo/manipulação que não afetam outros lotes e/ou outros produtos; - Efeitos que não tem impacto direto na qualidade do produto, mas que podem causar questionamento quanto à integridade (aspecto), problemas organolépticos (gosto amargo não típico); - Consequências que impactam em atributos de qualidade, com exceção dos atributos críticos de qualidade, ou em indicadores de performance do processo produtivo (por exemplo: impacto em rendimento do lote); - Dificuldade de acesso ou rastreabilidade dos dados.
6	Alta	<p>Impacto mensurável, danoso aos atributos críticos de qualidade. Provável impacto à saúde do paciente, causa efeito adverso intermediário.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consequências que são facilmente notificadas pelo cliente; - Consequências que representam uma não conformidade regulatória maior; - Consequências que impactam na capacidade produtiva, indicando problemas de processo/manipulação que afetam outros lotes e/ou outros produtos. - Produto com especificação não conforme (ex.: teor, dissolução); - Risco de descontinuação ou recolhimento; - Perda dos dados, ou da rastreabilidade dos dados.
8	Crítica	<p>Impacto significativamente danoso aos atributos críticos de qualidade. Pode levar a morte, sequelas permanentes e/ou efeitos adversos severos ao paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consequências que representam uma não conformidade regulatória crítica. - Mistura: produto errado (rótulo diferente do conteúdo); produto correto, mas concentração errada com sérias consequências médicas; - Contaminação microbiológica, com consequências médicas; - Contaminação Cruzada - Contaminação por produtos de degradação, poeira ou partículas, dentre outros. - Manipulação e ou deleção de dados.

Quadro 2 – Exemplo para classificação de ocorrência

Ocorrência		Definição
2	Extremamente baixa	Improvável que ocorra
4	Baixa	Pouco provável que ocorra
6	Média	Provável que ocorra
8	Alta	Altamente provável que ocorra

Quadro 3 – Exemplo para classificação de detecção

Detecção		Definição
2	Alta	Sistema de controle implementado, com alta probabilidade de detecção da falha ou seus efeitos.
4	Média	Sistema de controle implementado, com provável detecção da falha ou seus efeitos.
6	Baixa	Sistema de controle implementado, com baixa probabilidade de detecção da falha ou seus efeitos.
8	Não Detectada	Não há sistema de controle implementado para detecção da falha ou seus efeitos.

c) Avaliação do risco: os riscos levantados devem ser classificados a fim de trazer uma dimensão e caracterização dos riscos entre si dentro do processo analisado. Ou seja, nessa fase deve ser estabelecido claramente se os riscos apontados são riscos baixos, médios ou altos, independentemente da ferramenta utilizada.

Multiplicar a pontuação da severidade, ocorrência e detecção resulta no número de prioridade do risco (*Risk Priority Number*).

$$RPN = S \times O \times D$$

Os valores de RPN e a severidade devem ser utilizados para priorizar os modos de falhas e/ou causas de falhas a serem avaliados. Desta forma o trabalho estará focado nos riscos de maior prioridade (Quadro 4).

Quadro 4 – Classificação do risco

Índice	Classificação do Risco
RPN < 40	Risco Baixo
40 ≤ RPN ≤ 216	Risco Médio
RPN > 216	Risco Alto

A etapa de **Controle do Risco** é o processo no qual as decisões são tomadas e as medidas são implementadas para reduzir e/ou aceitar os riscos, onde são definidas medidas a serem implementadas para reduzir os riscos ou mantê-los dentro de níveis aceitáveis.

Uma avaliação de custo-benefício e viabilidade deve ser utilizada para a relevante tomada de decisão com relação ao controle dos riscos, e esta estratégia deve buscar prioritariamente evitar/minimizar a ocorrência da falha e aumentar a detecção.

Baseado no valor de RPN (Quadro 5) se inicia discussões para definir se os riscos serão reduzidos ou se serão aceitos. Devem ser definidas ações para evitar a ocorrência ou recorrência da falha devido à causa identificada e/ou aumentar a detecção da falha caso não seja possível evitar sua ocorrência. Reduzir a ocorrência das falhas é a maneira mais eficaz de reduzir o risco, inclusive em termos de custo.

Quadro 5 – Classificação e aceitação do risco.

Risco Baixo	Aceitável. Nenhuma ação é necessária
Risco Médio	Indesejável. É desejável que novas medidas sejam realizadas para redução do risco. Contudo, se não for possível, uma justificativa deverá ser definida e todos os envolvidos devem aprovar.
Risco Alto	Inaceitável. São necessárias novas medidas para redução do risco.

As **Revisões dos Riscos** que contemplam os resultados do processo de Gerenciamento de Risco, devem acontecer periodicamente de forma programada, ou baseada em evento, isto é, sempre que houver interferências ou

mudanças significativas no processo. Após a implementação da ação, os parâmetros de severidade, ocorrência ou detecção devem ser repontuados para o recálculo do RPN.

FERRAMENTAS DE ANÁLISE DE RISCOS

As técnicas sistemáticas para o processo de avaliação de riscos segundo a norma ABNT NBR ISO/IEC 31010, estão citadas na Figura 6. Estas são empregadas na identificação, avaliação e mitigação de riscos no desenvolvimento analítico, porém as que se destacam nas indústrias farmacêuticas são Análise de Causa e Efeito, Brainstorming e FMEA, as quais dissertaremos a seguir.

Ferramentas e técnicas	Processo de avaliação de riscos					Ver Anexo
	Identificação de riscos	Análise de riscos			Avaliação de riscos	
		Consequência	Probabilidade	Nível de risco		
Brainstorming	FA ¹	NA ²	NA	NA	NA	B 01
Entrevistas estruturadas ou semi-estruturadas	FA	NA	NA	NA	NA	B 02
Delphi	FA	NA	NA	NA	NA	B 03
Listas de verificação	FA	NA	NA	NA	NA	B 04
Análise preliminar de perigos (APP)	FA	NA	NA	NA	NA	B 05
Estudo de perigos e operabilidade (HAZOP)	FA	FA	A ³	A	A	B 06
Análise de perigos e pontos críticos de controle (APPCC)	FA	FA	NA	NA	FA	B 07
Avaliação de risco ambiental	FA	FA	FA	FA	FA	B 08
Técnica estruturada "E se" (SWIFT)	FA	FA	FA	FA	FA	B 09
Análise de cenários	FA	FA	A	A	A	B 10
Análise de impactos no negócio	A3	FA	A	A	A	B 11
Análise de causa-raiz	NA	FA	FA	FA	FA	B 12
Análise de modos de falha e efeito	FA	FA	FA	FA	FA	B 13
Análise de árvore de falhas	A	NA	FA	A	A	B 14
Análise de árvore de eventos	A	FA	A	A	NA	B 15
Análise de causa e consequência	A	FA	FA	A	A	B 16
Análise de causa e efeito	FA	FA	NA	NA	NA	B 17
Análise de camadas de proteção (LOPA)	A	FA	A	A	NA	B 18
Árvore de decisões	NA	FA	FA	A	A	B 19
Análise da confiabilidade humana	FA	FA	FA	FA	A	B 20
Análise Bow tie	NA	A	FA	FA	A	B 21
Manutenção centrada em confiabilidade	FA	FA	FA	FA	FA	B 22

Figura 6. Aplicabilidade das ferramentas utilizadas para o processo de avaliação de riscos.
 (Fonte: ABNT NBR ISO / IEC 31010:2012)

Ferramentas e técnicas	Processo de avaliação de riscos					Ver Anexo
	Identificação de riscos	Análise de riscos			Avaliação de riscos	
		Consequência	Probabilidade	Nível de risco		
Sneak analysis (SA) e sneak circuit analysis (SCA)	A	NA	NA	NA	NA	B 23
Análise de Markov	A	FA	NA	NA	NA	B 24
Simulação de Monte Carlo	NA	NA	NA	NA	FA	B 25
Estatística Bayesiana e Redes de Bayes	NA	FA	NA	NA	FA	B 26
Curvas FN	A	FA	FA	A	FA	B 27
Índices de risco	A	FA	FA	A	FA	B 28
Matriz de probabilidade/consequência	FA	FA	FA	FA	A	B 29
Análise de custo/benefício	A	FA	A	A	A	B 30
Análise de decisão por multicritérios (MCDA)	A	FA	A	FA	A	B 31

1 FA - Fortemente aplicável.
 2 NA - Não aplicável.
 3 A - Aplicável.

Figura 6. Continuação

Ferramenta: FMEA

A planilha do FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) (Figura 7) é utilizada para analisar os potenciais modos de falha de um processo com o objetivo de prevenir falhas através da identificação de causas e efeitos, identificando as ações que serão utilizadas para inibir as falhas.

Título: PLANILHA DE ANÁLISE DE RISCOS (FMEA) Title: RISK ANALYSIS SHEET (FMEA)										Identificação de Referência: Anexo A Reference ID: Appendix A Revisão: 00 Review: 00 Classificação SIGDA: 013 SIGDA classification: 013			
NÚMERO: NUMBER:													
ASSUNTO: TOPIC:													
ANÁLISE DE RISCO RISK ANALYSIS											REVISÃO DO RISCO RISK REVIEW		
ITEM ITEM	FUNÇÃO FUNCTION	FALHA POTENCIAL POTENTIAL FAILURE	DANO OU EFEITO POTENCIAL DA FALHA DAMAGE OR POTENTIAL EFFECT OF FAILURE	CAUSA POTENCIAL DA FALHA POTENTIAL CAUSE OF FAILURE	CONTROLE ATUAL CURRENT CONTROL	JUSTIFICATIVA JUSTIFICATION	RPN 1	CLASSIFICAÇÃO DO RISCO RISK CLASSIFICATION	ACEITAÇÃO DO RISCO ACCEPTANCE OF RISK	AÇÃO DE MITIGAÇÃO MITIGATION ACTION	RESPONSÁVEL RESPONSIBLE TERM	RPN 2	OBSERVAÇÃO NOTE
ACEITAÇÃO DO RISCO RESIDUAL: () Sim () Não (A preencher apenas após implementação de todas as ações de mitigação e cálculo do RPN2) RESIDUAL RISK ACCEPTANCE: / / Yes / No (To be completed only after implementation of all mitigation actions is RPN2 calculation) Justificativa, caso necessário: Justification, if necessary:													
Elaborado por: Prepared by:							Assinatura/Data: Signature/Date:						
Garantia da Qualidade: Quality Assurance:							Assinatura/Data: Signature/Date:						
OBSERVAÇÕES: NOTES:													

Figura 7. Exemplo de planilha para construção do FMEA

Os elementos do FMEA estão dispostos em colunas na planilha:

- **Função** (Etapa do Processo): Identificação e descrição das etapas do processo como deve acontecer e, quando necessário, o porquê de a etapa ter sido desenhada;
- **Falha potencial** (Modo de Falha): A maneira pela qual uma etapa do processo pode deixar de atender sua função ou um equipamento pode deixar de atender as especificações;
- **Dano ou efeito potencial da falha**: Impacto que a falha pode vir a causar ao paciente, à qualidade do produto e/ou documentação regulatória, caso o modo de falha venha a ocorrer.
- **Severidade**: Pontuação da severidade do dano, independentemente de qualquer controle estabelecido, considerando o impacto ao paciente e/ou à qualidade do produto
- **Causa potencial da falha**: Evento ou uma série de eventos que devem acontecer para que a falha ocorra;
- **Controle atual**: Métodos/dispositivos implementados ou instalados para prevenir ou detectar modos de falhas ou causas (antes de causarem os efeitos).
- **Ocorrência**: Pontuação da probabilidade de ocorrência da falha, de acordo com a causa apontada;
- **Deteção**: Pontuação da probabilidade de detecção da falha;
- **Justificativa**: Campo para descrever o racional utilizado pela equipe de avaliação dos riscos para as pontuações de severidade, ocorrência e detecção;
- **RPN (*Risk priority number*)**: Campo que traz a multiplicação da pontuação de severidade, ocorrência e detecção;
- **Classificação do risco**: Dependendo do valor de RPN, o risco é classificado como alto, médio ou baixo;
- **Aceitação do risco**: Decisão sobre aceitação ou não do risco apontado. Deve ser avaliado o potencial de risco de cada modo de falha e definir medidas para sua eliminação ou redução.
- **Ação de mitigação, responsável e prazo**: Ações que deverão ser tomadas para evitar a ocorrência ou recorrência da falha devido à causa identificada

e/ou aumentar a detecção da falha caso não seja possível evitar sua ocorrência. Todas as ações propostas devem estar associadas ao responsável por executá-las e ao prazo a ser concluído.

Ferramenta: *Brainstorming*

O *Brainstorming*, que em português quer dizer tempestade de ideias, é uma técnica que consiste em explorar a potencialidade criativa de um grupo de pessoas, especialistas ou não, pois propõe discussões e apresentações de ideias. Como exemplo, esta técnica pode ser recomendada na etapa de identificação de riscos, pois busca racionalizar as ideias, associadas ou isoladamente, aos potenciais riscos.

Essa técnica é baseada na suspensão de julgamentos e na criatividade em quantidade e qualidade de ideias, possibilitando ultrapassar os limites das hipóteses comuns. Ou seja, quanto maior o número de ideias geradas, maior o número de conexões e associações surgirão.

Na estrutura de um *brainstorming*, o objetivo deve ser claro e as regras básicas para todos os participantes. Logo, as críticas são impróprias; todas as ideias devem ser aceitas para gerar o maior número de probabilidades possíveis; não convém fazer julgamentos de qualquer tipo de suposição; devem ser valorizadas as sugestões incomuns.

Com o resultado do *brainstorming* as ideias devem ser organizadas, combinadas e aperfeiçoadas seguindo uma categoria ou lógica e apresentada ao grupo de avaliação para revisão. É possível tornar esse processo mais fácil e prático apresentando as ideias em grupo e fazendo, por exemplo, um diagrama de Ishikawa.

Ferramenta: Diagrama de Ishikawa

Essa técnica também conhecida como Diagrama de Espinha de Peixe ou Diagrama de Causa e Efeito, é uma ferramenta da qualidade que ajuda a levantar as causas-raízes de um problema, analisando todos os fatores dispersos envolvidos na execução do processo. Basicamente, o diagrama de causa e efeito representa a relação entre as possibilitadas de “causa” e “efeito”. Vale ressaltar que para cada efeito, existem várias causas.

Conforme Figura 8, o diagrama de Ishikawa é uma metodologia visual e estruturada para identificar possíveis causas de um evento ou problema indesejável. Faz parte dessa técnica reunir as pessoas para realizar um brainstorming de forma a levantar as causas raízes que originam um problema.

- Método: causas envolvidas no método integrado;
- Material: causas que envolve o material que estava sendo utilizado no trabalho;
- Mão-de-obra: causa que envolve uma ação inadequada do colaborador;
- Máquina: causa que envolve a máquina que estava sendo operada;
- Medida: causa que envolve os instrumentos de medida, como por exemplo: calibração;
- Meio ambiente: causa que envolve o meio ambiente em si (poluição, calor, poeira, etc.) e, o ambiente de trabalho (layout, dimensionamento inadequado dos equipamentos, etc.).

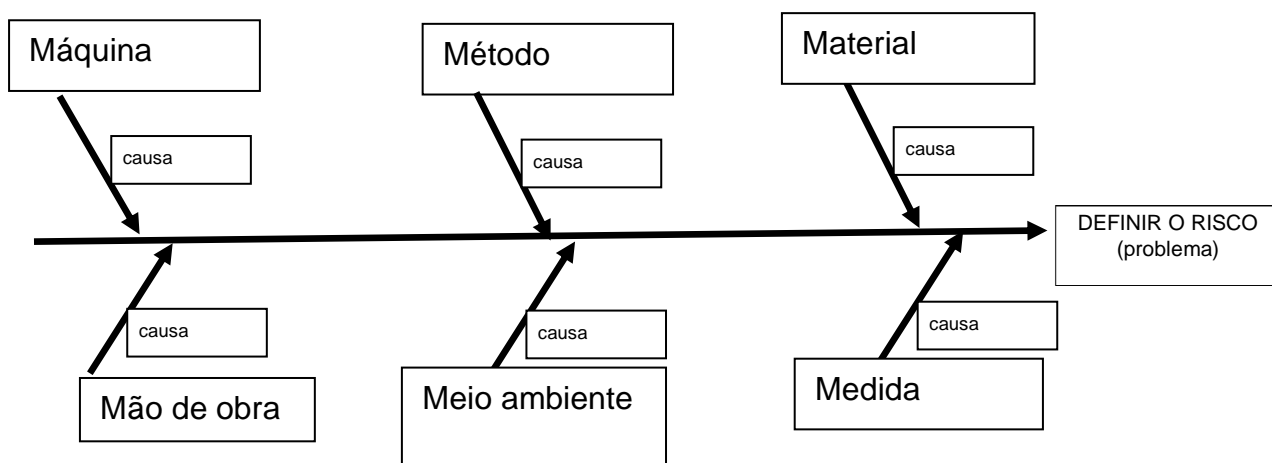


Figura 8. Análise qualitativa de causa-efeito

Outras ferramentas para realizar a análise de risco poderão ser utilizadas e sua aplicação deverá ser avaliada caso a caso.

É importante lembrar que a análise de risco deve ser sempre atualizada, reavaliando os pontos críticos à medida que se amplia o conhecimento sobre todo o processo de obtenção do medicamento.

Leitura Complementar

BRASIL. ABNT NBR ISO / IEC 31010:2012. Gestão de Riscos - Técnicas para o processo de avaliação de riscos. **Associação Brasileira de Normas Técnicas**, 2016.

BRASIL, M. DA SAÚDE. S. DE V. EM SAÚDE. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa>

FIOCRUZ. Guia de Gestão de Riscos da Fiocruz. p. 1–27, 2019

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities)**, 2012. Disponível em: www.ema.europa.eu

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System**, 2015a. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH guideline Q9 on quality risk management**, 2015b. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development**, 2017. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact

JANIS ELISA RUPPENTHAL. **Gerenciamento de riscos**. Universidade Federal de Santa Maria, 2018.

Utilização do Planejamento Experimental (DoE) no âmbito de QbD.

Após a construção do QTPP e a realização da análise de risco inicial para o desenvolvimento (seja do produto, seja do processo), o próximo passo é identificar os CMA's e CPP's considerados de alto risco que vão precisar ser avaliados e qual o impacto desses atributos nos CQA's do produto ou processo em estudo.

Nesta etapa, CMA's e CPP's serão correlacionados usando uma ferramenta multivariada para a demonstrar como estes itens influenciam os CQA's e para a construção do *Design Space*. A utilização de Planejamentos Experimentais (*Design of Experiments* (DOE)) apresenta muitas vantagens em relação à metodologia univariada, tais como redução do número de experimentos, conhecimento profundo e cientificamente embasado do processo, podendo sugerir até mesmo uma flexibilidade regulatória quando do registro do produto. A importância da utilização de planejamentos experimentais é apontada pelos guias publicados pelas agências regulatórias europeia (EMA), americana (FDA) e brasileira (ANVISA).

Os planejamentos de *screening* são utilizados para seleção dos CPP's e CMA's mais significativos para o estudo, a faixa de variação destas variáveis que devem ser utilizadas na concepção do produto e identificação e avaliação de interações entre fatores. Podemos citar os planejamentos do tipo fatorial completo, do tipo fatorial fracionário e ainda do tipo Plackett-Burman para *screening* de variáveis. A escolha do planejamento a ser utilizado depende de fatores como número de variáveis a serem estudadas, número de experimentos que deverão ser realizados, custos, tempo de execução dentre outros.

Os planejamentos de otimização têm por objetivo estabelecer uma relação numérica entre as variáveis de forma que se possa prever os valores da resposta em estudo, usando quaisquer combinações dos valores das variáveis de entrada. Essa relação numérica entre os fatores estabelece um conjunto de combinações que forma uma região de ótimo, onde o valor do CQA

atende as especificações de qualidade para o produto ou processo. Essa região formada é denominada *Design Space*.

Para melhor entendimento da aplicação da ferramenta de DoE no âmbito de QbD, podemos citar o artigo publicado por Kim e Park, 2022. Neste artigo os autores visam desenvolver uma versão de apenas uma camada de um comprimido de duas camadas já disponível comercialmente. Após o estabelecimento do QTPP e de realizada a análise de risco, vamos reproduzir a avaliação de dois parâmetros críticos do processo de compressão: a força de compressão (kN) e a velocidade do rotor (rpm). Vamos avaliar como esses fatores impactam na friabilidade e na dureza dos comprimidos formados nos experimentos. Para essa avaliação, os autores utilizaram um planejamento fatorial do tipo composto central de dois fatores e 5 níveis, acrescentando 5 pontos centrais.

Vamos agora reproduzir parte de uma análise realizada pelos autores para ilustrar a utilização da ferramenta de DoE. Todos os valores das variáveis de entrada (CPP) estão apresentados na Tabela 1 e foram retirados do artigo de Kim e Park, 2022. Para acessar a análise completa, acesse o artigo citado.

Tabela 1: Matriz de experimentos realizados e os CQA's avaliados

Experimento	Força de Compressão (kN)	Velocidade (rpm)	Dureza (kp)	Friabilidade (%)
	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂
1	8	20	7,5	0,25
2	24	20	15	0,12
3	8	40	5,4	0,3
4	24	40	13,2	0,14
5	4,686	30	3	0,37
6	27,313	30	16,5	0,11
7	16	15,857	13,5	0,13
8	16	44,142	6,53	0,23
9	16	30	12,2	0,16
10	16	30	12,3	0,16
11	16	30	12,5	0,15
12	16	30	12,4	0,15
13	16	30	11,9	0,15

Cada resposta deve ser analisada separadamente. A análise estatística do planejamento envolve o cálculo dos coeficientes do modelo, a identificação dos coeficientes significativos e como eles impactam na resposta (CQA) e uma análise ANOVA para avaliar se o modelo calculado pode ser utilizado para a construção do Design Space (análise de falta de ajuste) ou se será necessário a realização de novos experimentos.

As Tabelas 2 e 3 mostram os coeficientes calculados para as respostas Dureza e Friabilidade, respectivamente.

Tabela 2: Cálculo dos coeficientes do modelo para a resposta Dureza.

Variável	Coefficiente	p-valor	95% inferior	95% superior
Interseção	12,26	<0,0001	11,22	13,30
X ₁	4,30	<0,0001	3,48	5,12
X ₂	-1,72	0,0017	-2,54	-0,8985
X ₁ *X ₂	0,075	0,8829	-1,09	1,24
(X ₁) ²	-1,16	0,0172	-2,04	-0,2763
(X ₂) ²	-1,02	0,0285	-1,90	-0,1438

Tabela 3: Cálculo dos coeficientes do modelo para a resposta Friabilidade.

Variável	Coefficiente	p-valor	95% inferior	95% superior
Interseção	0,1540	<0,0001	0,1379	0,1701
X ₁	-0,0822	<0,0001	-0,0949	-0,0695
X ₂	0,0264	0,0017	0,0137	0,0392
X ₁ *X ₂	-0,0075	0,3576	-0,0255	0,0105
(X ₁) ²	0,0411	0,0002	0,0275	0,0548
(X ₂) ²	0,0111	0,0955	-0,0025	0,0248

Após a realização de toda a análise estatística, podemos construir os gráficos de contorno e de superfície de resposta para ilustrar graficamente o impacto dos parâmetros críticos de controle no CQA em estudo. A Figura 9 mostra a avaliação da Dureza dos comprimidos produzidos durante a realização dos experimentos do planejamento.

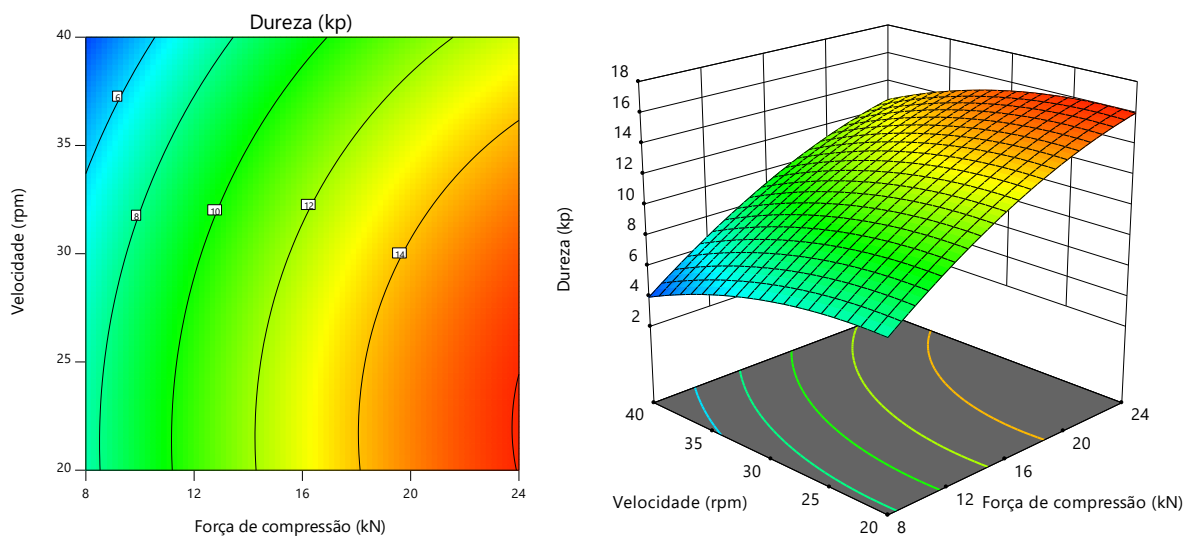


Figura 9. Impacto da velocidade do rotor e da força de compressão na dureza dos comprimidos.

Podemos observar nos gráficos que a Dureza é mais dependente da Força de Compressão do que da velocidade do rotor. Também nota-se que os valores de dureza mais elevados são obtidos quando se trabalha com a velocidade do rotor no valor mínimo testado e com a força de compressão no maior valor testado. Por conseguinte, a situação inversa forma os comprimidos com menores valores de dureza.

É importante ressaltar que numa mesma região dos gráficos (definidas pelas cores) qualquer combinação de valores dos CPP não impacta de forma significativa no CQA.

Raciocínio análogo pode ser feito para analisar a Friabilidade dos comprimidos. Após as análises estatísticas, podemos construir os mesmos gráfico para avaliar o impacto dos CPP na Friabilidade dos comprimidos produzidos. Essa análise é ilustrada na Figura 10.

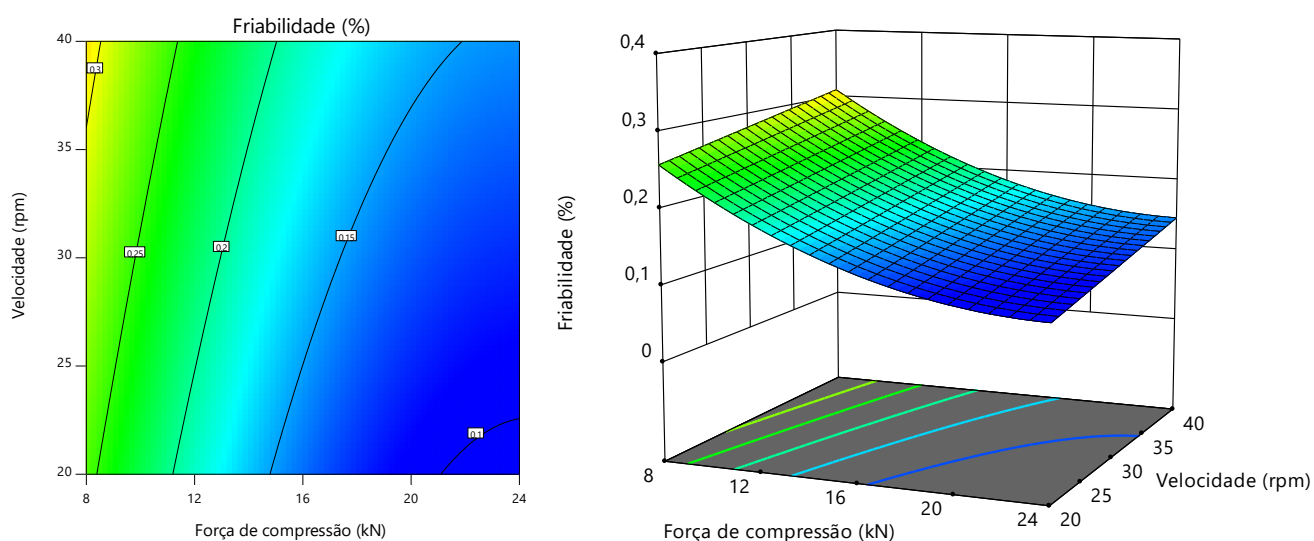


Figura 10. Impacto da velocidade do rotor e da força de compressão na friabilidade dos comprimidos.

Nota-se que a força de compressão é impactada mais na friabilidade dos comprimidos do que a velocidade do rotor. Comprimidos com menor valor de friabilidade foram produzidos com a maior força de compressão e com a menor velocidade utilizada nos experimentos. À medida que se diminui a força de compressão, a friabilidade dos comprimidos aumenta.

Para se observar a melhor condição de processo, que atenda aos parâmetros de qualidade estabelecidos, é necessário sobrepor os gráficos de contorno. Para isso, os autores estabeleceram como parâmetro de qualidade para os comprimidos produzidos uma dureza entre 10,5 e 12,5 kp e uma friabilidade máxima de 0,13%. Para fins didáticos, deixaremos a friabilidade máxima de 0,2%.

A sobreposição dos gráficos de contorno forma uma região onde é possível combinar valores dos CPP e estes não vão impactar significativamente o valor do CQA. Essa região, conhecida como Design Space está mostrada na Figura 11.

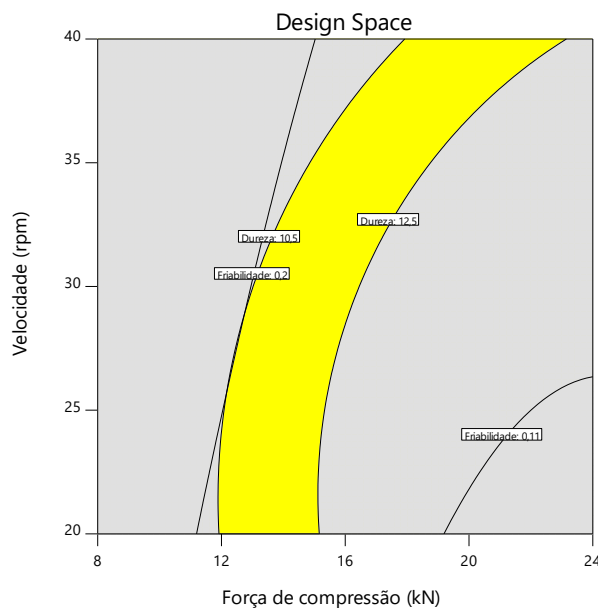


Figura 11. Design Space para avaliação do processo de compressão (Adaptado de Kim e Park, 2022).

Observamos na Figura 11 uma faixa destacada em amarelo. Essa é a região do Design Space, determinada pelos parâmetros de qualidade que foram estabelecidos. Em qualquer ponto dessa região, serão produzidos comprimidos com dureza entre 10,5 e 12,5 kp e friabilidade máxima de 0,2%. A determinação dessa região de trabalho possibilita uma flexibilidade nos parâmetros do processo de compressão. Observe que com uma velocidade acima de 30rpm, se faz necessário aumentar a força de compressão acima de 16kp para se manter os parâmetros de dureza e friabilidade dos comprimidos.

Essa flexibilidade nas condições de operação somente será possível a partir da construção do conhecimento do processo usando o DoE.

Fica evidenciado que para a correta e completa aplicação de um sistema de QbD, é primordial a utilização de planejamentos de experimentos para o embasamento científico de conhecimento do processo e construção do dossiê de registro do medicamento para a ANVISA.

Leitura Complementar

FILHO, EDENIR RODRIGUES PEREIRA. **Planejamento Fatorial em Química: Maximizando a Obtenção dos Resultados**, Editora UFSCAR, São Carlos, São Paulo, 2017.

KIM, J.-E.; PARK, Y.-J. QbD Consideration for Developing a Double-Layered Tablet into a Single-Layered Tablet with Telmisartan and Amlodipine. **Pharmaceutics** v. 14, n. 2, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020377>

NETO, BENÍCIO DE BARROS; SCARMINIO, IEDA SPACINO; BRUNS, ROY EDWARD. **Como Fazer Experimentos: Pesquisa e Desenvolvimento na Ciência e na Indústria**. Editora da UNICAMP, Campinas, São Paulo, 2001.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Guideline Q8 (R2) on Pharmaceutical Development**, 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf

RODRIGUES, MARIA ISABEL; IEMMA, ANTONIO FRANCISCO. **Planejamento de Experimentos e Otimização de Processos**. 3ª Edição, Editora Casa do Espírito Amigo Fraternidade Fé e Amor, Campinas, São Paulo, 2014.

TEÓFILO, R. F.; FERREIRA, M. M. C. Quimiometria II: planilhas eletrônicas para cálculos de planejamentos experimentais, um tutorial. **Química Nova** v. 29, n. 2, p. 338–350, 2006.

Aplicação dos conceitos de QbD em métodos analíticos (AQbD)

A análise precisa das principais impurezas presentes nos fármacos é crítica para controlar os perfis de impurezas dos medicamentos. Os métodos indicativos de estabilidade devem passar por uma criteriosa otimização e comprovação de robustez para garantir que possam ser validados, transferidos e executados rotineiramente em laboratórios diferentes. Os estudos de perfil de degradação geralmente expõem as limitações dos métodos que requerem flexibilidade e desenvolvimento estratégico para serem resolvidos.

Os métodos analíticos mais comuns para uniformidade de conteúdo, teor, quantificação de impurezas em medicamentos são baseados em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) ou Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE). Na maioria das vezes na prática atual, esses métodos foram desenvolvidos pela abordagem de um fator de cada vez, do inglês OFAT (*one factor at time*), em que um parâmetro sozinho é otimizado para a resposta esperada enquanto outros permaneceram constantes. Nessa abordagem tradicional, o desenvolvimento analítico é realizado por tentativa e erro, guiado pela experiência e conhecimento dos analistas.

Embora a abordagem OFAT possa determinar uma condição adequada para os métodos, muitas vezes não leva a estimativa da condição ótima real, visto que esta estratégia não permite a avaliação das interações entre os fatores experimentais. Isso pode resultar no desenvolvimento e otimização do método ineficaz, falhando em atender ao propósito pretendido e levando a métodos pouco robustos.

Quality by Design (QbD) é um conceito recentemente adotado pela Anvisa e que tem levado a novos requisitos exigidos para a indústria farmacêutica. Trata-se de uma abordagem sistemática para o desenvolvimento de medicamentos, que começa com objetivos predefinidos e usa métodos científicos e de gestão de risco para obter compreensão do produto e do processo e, eventualmente, controle do processo. O QbD foi introduzido em 2004 pelo FDA e aprovado em 2005 pelo ICH. No Brasil, o QbD

tem recebido atenção crescente da comunidade farmacêutica, bem como da Anvisa, e hoje é visto como uma iniciativa regulatória global para garantir o desenvolvimento racional dos medicamentos.

O conceito de QbD aplicado ao desenvolvimento de métodos analíticos é conhecido como AQbD (do inglês *Analytical Quality by Design*) e seu uso no desenvolvimento e otimização de métodos de CLAE é uma ferramenta inovadora. Embora ainda não seja mandatório, nem esteja estabelecido em nenhum guia internacional, vem crescendo como tendência na indústria farmacêutica implementar o AQbD no processo de desenvolvimento de método como parte da gestão de risco, de desenvolvimento farmacotécnico e do sistema de gestão da qualidade.

Com a publicação do capítulo geral 1220 "Ciclo de Vida do Procedimento Analítico" da USP e a disponibilização do guia ICHQ14 "Desenvolvimento do Procedimento Analítico", a aplicação da abordagem AQbD ganha uma importância significativa. O AQbD fornece informações sobre os riscos associados ao método analítico.

Os métodos desenvolvidos pela abordagem AQbD são mais robustos e, assim, diminuem os esforços de verificação de desempenho do método e alterações pós-aprovação. Além disso, esses métodos são mais amigáveis ao CQ, pois o risco de resultados fora da tendência ou fora das especificações devido a métodos incompetentes são reduzidos, apoiando a abordagem de gerenciamento do ciclo de vida para procedimentos analíticos.

AQbD é uma ferramenta abrangente usada para desenvolver um método analítico baseado em avaliação estatística e gráfica. Esta ferramenta fornece conhecimento completo do método e ajuda a desenvolver métodos precisos, exatos e seletivos.

O primeiro passo na implementação do AQbD é definição do Perfil Analítico Alvo (ATP do inglês *Analytical Target Profile*). O ATP é o conjunto de características ideais do método analítico a ser desenvolvido para que o desempenho desejado seja consistentemente alcançado. A partir do ATP, a abordagem AQbD ajuda a encontrar os Atributos Analíticos Críticos (CAA do inglês *Critical Analytical Attributes*), que correspondem às principais respostas do método que devem ser monitoradas.

A incorporação da estratégia AQbD utiliza ferramentas de análise de

risco e uma avaliação completa dos Parâmetros Críticos do Método (CMP do inglês *Critical Method Parameter*) para atingir o objetivo desejado. Um dos objetivos do AqBd no desenvolvimento de um método analítico é estabelecer a relação entre as variáveis independentes, representadas pelos CMP, e variáveis de resposta que definem os CAA.

Usando recursos como modelagem estatística, análise de superfície de resposta e simulações *in silico* é possível definir a Região de Delineamento Operacional do Método (MODR do inglês *Method Operable Design Region*), associada a um risco insignificante de falha nas especificações dos CAA predefinidas. A Figura 12 traz uma representação esquemática do processo de AqBd conforme definido por Suryawanshi e colaboradores (2019).

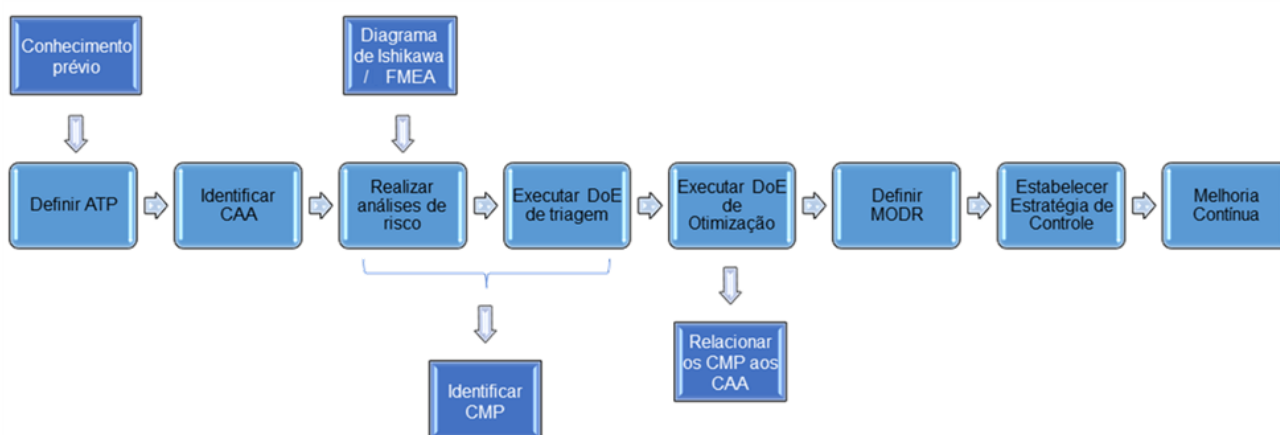


Figura 12. Representação esquemática do processo de AqBd

Fonte: Adaptado de SURYAWANSHI et. al. (2019)

A literatura traz exemplos onde há métodos analíticos desenvolvidos pela abordagem AqBd em comparação com a abordagem convencional, os métodos com AqBd apresentam melhor desempenho em exatidão, precisão e principalmente robustez.

O desenvolvimento analítico por AqBd pode eliminar desvantagens de métodos farmacopeicos e gerar separações cromatográficas mais eficientes. Em especial no desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade, a abordagem AqBd fornece um alto grau de compreensão do método em um período de tempo curto e pode-se aplicar ferramentas para determinar o

MODR que quando validado fornece informações sobre condições analíticas robustas, contribuindo para a atribuição de estratégias de controle adequadas.

Além do seu uso na indústria farmacêutica, também encontramos exemplos recentes de aplicação do AqBd no desenvolvimento de métodos analíticos para CQ de alimentos, quantificação de proteínas recombinantes, análises ambientais e fitoquímicas.

Embora a maior parte dos artigos descreva o uso do AqBd em métodos cromatográficos (para estudos de estabilidade, desenvolvimento de métodos e determinação de impurezas em produtos farmacêuticos), tal abordagem também pode ser aplicada em titulação por Karl Fischer para determinação do teor de umidade, espectroscopia vibracional para identificação e quantificação de compostos, análise de impurezas genotóxicas, estudos de dissolução, processos biofarmacêuticos e técnicas avançadas como espectroscopia de massas e eletroforese capilar.

A literatura atual sugere, portanto, que a abordagem AqBd seria a melhor escolha para o desenvolvimento de métodos analíticos com um alto grau de robustez e com flexibilidade regulatória dentro do MODR definido quando desenvolvido.

Leitura Complementar

ALRUWAILI, N. K. Analytical Quality by Design Approach of Reverse-Phase High-Performance Liquid Chromatography of Atorvastatin: Method Development, Optimization, Validation, and the Stability-Indicated Method. **International Journal of Analytical Chemistry** v. 2021, p. 8833900, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8833900>

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Guideline Q14 on Analytical Procedure Development, 2022**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q14_Document_Step2_Guideline_2022_0324.pdf

JENA, B. R.; PANDA, S. P.; UMASANKAR, K.; SWAIN, S.; RAO, G.S.N.K.; GHOSE, D.; PRADHAN, D. P. Applications of QbD-based Software's in Analytical Research and Development. **Current Pharmaceutical Analysis** v. 17, n. 4, p. 461-473, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91341-w>

KOPP, J.; ZAUNER, F. B.; PELL, A.; HAUSJELL, J. HUMER, D.; EBNER, J.; HERWIG, C.; SPADIUT, O.; SLOUKA, C.; PELL, R. Development of a generic reversed-phase liquid chromatography method for protein quantification using analytical quality-by-design principles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** v.188, p. 113412, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113412>

PATEL, RIDDHIBEN M; PATEL, PIYUSHBHAI M.; PATEL, NATUBHAI M. Stability indicating HPLC method development - A review. **International Research Journal of Pharmacy** v. 2, n. 5, p.79-87, 2011.

PERAMAN, R.; BANDI, J.; KONDREDDY, V. K.; KALVA, B.; KOTHAKOTA, S. G.; PARITALA, J.; NAGAPPAN, K.; YIRGAMREDDY, P. R. Analytical quality by design approach versus conventional approach: Development of HPLC-DAD method for simultaneous determination of etizolam and propranolol hydrochloride. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies** v. 44, n. 3-4, p. 197-209, 2021.

PERAMAN, R.; BHADRAYA, K.; REDDY, Y. P. Analytical Quality by Design: A Tool for Regulatory Flexibility and Robust Analytics. **International Journal of Analytical Chemistry** v. 2015, p. 868727, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/868727>

RENAI, L.; SCORDO, C. V. A.; EL GHADRAOUI, A.; SANTANA-VIERA, S.; RODRIGUEZ, J. J. S.; ORLANDINI, S.; FURLANETTO, S.; FIBBI, D.; LAMBROPOULOU, D.; DEL BUBBA, M. Quality by design optimization of a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the simultaneous analysis of structurally heterogeneous pharmaceutical compounds and its application to the rapid screening in wastewater and surface water samples by large volume direct injection. **Journal of Chromatography A** v.1649, p. 462225, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462225>

SURYAWANSHI, D.; JHA, D. K; SHINDE, U.; AMIN, P. D. Development and validation of a stability-indicating RP-HPLC method of cholecalciferol in bulk and pharmaceutical formulations: Analytical quality by design approach. **Journal of Applied Pharmaceutical Science** v. 9, n. 6, p. 21-32, 2019.

TOME, T.; ZIGART, N.; CASAR, Z.; OBREZA, A. Development and Optimization of Liquid Chromatography Analytical Methods by Using AQbD Principles: Overview and Recent Advances. **Organic Process Research & Development**, v. 23, n. 9, p. 1784-1802, 2019.

USP. United States Pharmacopeia. **Analytical Procedure Life Cycle**, chapter 1220, USP-NF 2022, i.1, 2022. Disponível em: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/usp-nf-notices/gc-1220-pre-post-20210924.pdf

YUILL, E. M.; ILEKA, K. M.; LA CRUZ, T. E.; LI, J. M.; SHACKMAN, J. G.; TATTERSALL, P. I.; ZANG, J. Leveraging AQbD Principles for Development of Challenging Drug Substance Stability-Indicating Methods. **Organic Process Research & Development** v. 25, n. 6, p. 1431-1439, 2021.