



Ana Rita Lourenço Leão

Qualidade por Conceção na Indústria Farmacêutica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Lourenço Leão

Qualidade por Conceção na Indústria Farmacêutica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Lourenço Leão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009107618, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2015.

(Ana Rita Lourenço Leão)

Assinatura da Tutora

Maria Eugénia Pina

(Professora Doutora Maria Eugénia Pina)

Assinatura da Aluna

Ana Rita Lourenço Leão

(Ana Rita Lourenço Leão)

*Agradeço à Professora Doutora Maria Eugénia Pina por toda a sua
disponibilidade e orientação.*

All improvement happens project by project and in no other way.

Joseph M. Juran

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. QUALIDADE POR CONCEÇÃO – <i>Quality by Design</i>	6
2.1 A importância de Juran	6
2.2. Qualidade por Conceção Farmacêutica.....	7
2.2.1 Objetivos.....	8
2.2.2. Elementos	9
2.2.3. Ferramentas	16
3. IMPLEMENTAÇÃO DA QUALIDADE POR CONCEÇÃO.....	17
4. PERSPETIVA DA AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO.....	18
5. VANTAGENS E DESAFIOS	19
6. CONCLUSÃO	20
7. BIBLIOGRAFIA	21

ABREVIATURAS

ACQ – Atributos Críticos de Qualidade

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AMC – Atributos de Material Críticos

AR – Agências Regulamentares

CTD – *Common Technical Document*

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ICH – *International Conference on Harmonization*

IF – Indústria Farmacêutica

IPC – *In Process Control*

PAT – *Process Analytical Technology* (Metodologia Analítica de Processo)

PCP – Parâmetros Críticos do Processo

QTPP – *Quality Target Product Profile*

UE – União Europeia

ABSTRACT

Quality by Design (QbD) is a concept first outlined by Joseph Juran, Quality pioneer. This approach promotes manufacturing processes and product understanding starting with product development. The objective is to build quality in from the beginning in the product.

In order to incorporate this concept in the Pharmaceutical Industry, it is possible to resort to elements and tools. The understanding of those elements and tools is necessary not only to implement this approach in regulatory requisites but also to achieve pharmaceutical products that meet the established quality prerequisites.

There are still challenges to overcome in order to incorporate Quality by Design, but the Future moves towards the successful implementation of this concept in the Pharmaceutical Industry.

Key words: QbD; Process and Product Understanding; Regulatory Requisites.

RESUMO

A Qualidade por Conceção é um conceito primeiramente enunciado por Joseph Juran, pioneiro na área da Qualidade. Esta abordagem promove a compreensão dos processos de fabricação e do produto começando com o desenvolvimento do produto. O objetivo é a construção de qualidade desde o início no produto.

De modo a incorporar o conceito na Indústria Farmacêutica, é possível recorrer a componentes e ferramentas, cuja compreensão é necessária não só para implementar esta abordagem aquando da submissão regulamentar mas também para obter produtos farmacêuticos que cumpram os pré-requisitos de qualidade estabelecidos.

Ainda existem diversos desafios a serem superados de modo a incluir a Qualidade por Conceção mas o Futuro caminha na direção da implementação deste conceito com sucesso na Indústria Farmacêutica.

Palavras-chave: Qualidade por Conceção Farmacêutica; Compreensão de Processos e Produto; Submissão Regulamentar

I. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do medicamento propiciou um aumento considerável da longevidade e da qualidade de vida. Enquanto no início do século XX a esperança de vida era de 50 anos, atualmente é possível encontrar centenários na população mundial. Esta mudança deve-se não apenas à melhoria das condições de vida e fatores ambientais, entre outros, mas também à introdução dos medicamentos, que vieram diminuir as taxas de morbidade e mortalidade. Porém, a produção e consumo dos medicamentos está sempre associada a algum risco, o que explica o facto da Indústria Farmacêutica (IF), ser um dos sectores melhor controlados e regulamentados¹.

Na Comunidade Europeia, a IF caracteriza-se por elevados padrões de rigor e garantia de qualidade no desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos. Não obstante a regulamentação da Indústria Farmacêutica trazer grandes benefícios, as suas exigências e controlo apertado podem acarretar dificuldades na implementação de novas tecnologias por se desconhecer se as mesmas irão ter aceitação junto da área regulamentar, o que poderá dar origem a falta de inovação, custos mais elevados e menor eficiência de fabrico¹⁻².

A publicação de *Guidelines da International Conference on Harmonization (ICH)*, como a Q8 – Desenvolvimento Farmacêutico (que especifica a informação da secção correspondente no *Common Technical Document (CTD)*), a Q9 – Gestão do Risco em Qualidade (orientações sobre como produzir medicamentos com qualidade através da utilização de aproximações científicas e baseadas na avaliação de risco) e a Q10 – Sistemas de Qualidade Farmacêutica (modelo de sistema de gestão de qualidade efetivo para a Indústria Farmacêutica), permitiram melhorar a capacidade de decisão na área regulamentar e orientar a Indústria Farmacêutica sobre o caminho a seguir, de modo a deixar de lado a QBT (*Quality by Testing* – cumprimento de pré-requisitos de qualidade e das especificações regulamentares, sem ligação com a *performance* clínica), tentando incorporar a qualidade desde o início da produção²⁻³.

Os processos de desenvolvimento farmacêutico convencionais são vistos como processos fixos, adversos à mudança e cujo foco é colocado na reprodutibilidade dos produtos. Esta abordagem não tem em conta a variabilidade existente nos materiais e processos de fabrico. Processos de fabrico de cariz mais científico, cujas decisões são baseadas em avaliações de risco, são objetivos da mudança do paradigma da qualidade.

Uma comparação entre o estado atual da qualidade e o estado desejado de Qualidade por Conceção encontra-se resumido na Figura I.

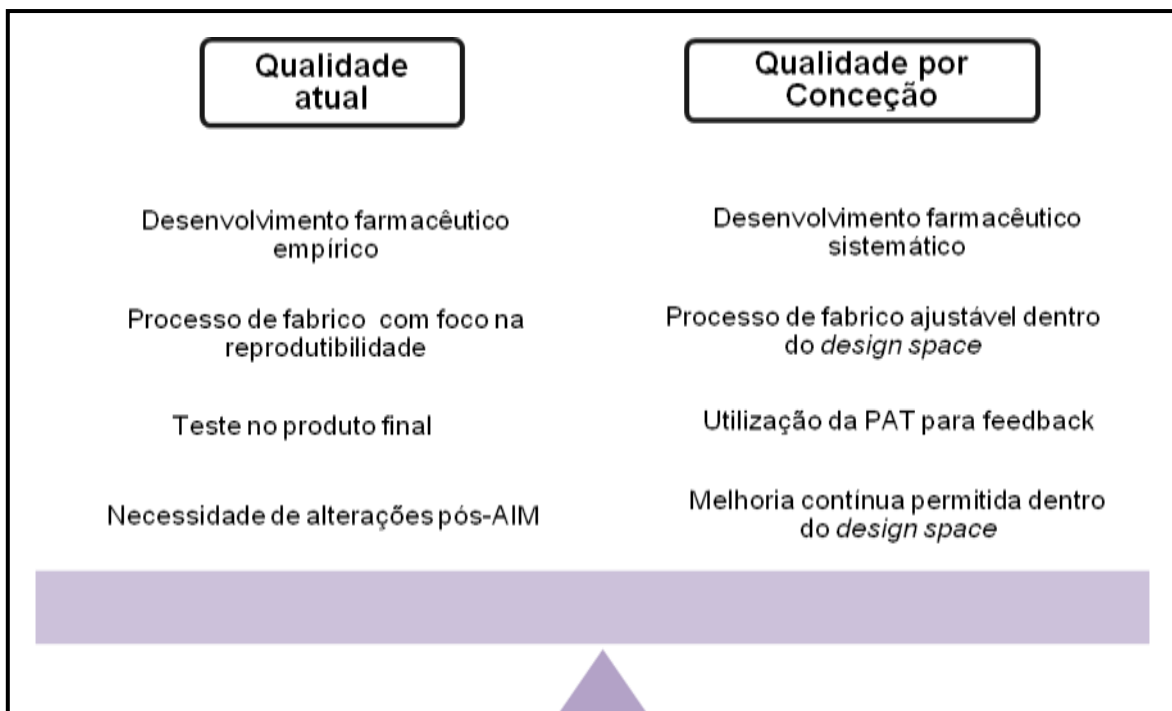


Figura I – Comparação entre o estado atual da qualidade e da Qualidade por Conceção.

2. QUALIDADE POR CONCEÇÃO – *Quality by Design*

2.1 A importância de Juran

JURAN (1992), foi um dos principais promotores do desenvolvimento do conceito da Qualidade por Conceção¹⁻⁵.

Enquanto especialista na Gestão da Qualidade, Juran deixou como legado métodos e ferramentas que são atualmente a base para líderes organizacionais e profissionais da área da Qualidade.

O “**Princípio de Pareto**”⁶ é uma das ferramentas úteis que auxilia na gestão da relevância das tarefas a executar. Juran identificou que 20% dos defeitos causam 80% dos problemas; este princípio é usado nas tarefas de gestão diária, auxiliando na separação do que é realmente importante.

O desenvolvimento da “**Trilogia de Juran**”⁷⁻⁸ permitiu a fácil aplicação do conceito da Qualidade na Indústria por todo o mundo. Esta trilogia é composta por três ferramentas de gestão (Figura 3):

- Planeamento da Qualidade: envolvimento de todos desde o início do desenvolvimento do produto, de modo a existir sensibilização para problemas que possam surgir. O planeamento passa pelo estabelecimento de objetivos de qualidade e pelo desenvolvimento de planos para alcançar os objetivos definidos.
- Controlo da Qualidade: desenvolvimento e aplicação de métodos operacionais que permitam assegurar que os processos funcionam como o previsto e que os alvos estão a ser alcançados.
- Melhoria da Qualidade: permite a melhoria do nível da *performance* do processo.

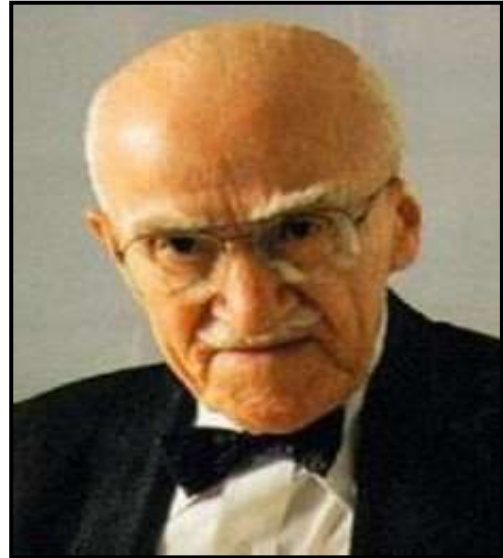


Figura 2 – Joseph Juran⁵.



Figura 3 – Componentes da Trilogia de Qualidade de Juran.

Juran defendia ainda que a qualidade deve ser integrada no produto e que a maioria dos problemas que surgem nesta área estão relacionados com a forma como o produto foi concebido inicialmente⁴.

Devido a todo o seu contributo, Juran é frequentemente considerado como o “**Pai da Qualidade**”.

2.2. Qualidade por Conceção Farmacêutica

De modo a garantir a Qualidade Farmacêutica, é crucial distinguir um produto farmacêutico de elevada qualidade de outro com menor qualidade. WOODCOCK (2004)⁹, refere que um produto farmacêutico de **elevada qualidade** tem de se encontrar livre de contaminação e garantir o efeito benéfico e terapêutico descrito na bula disponibilizada ao doente, de uma forma consistente e segura.

Conforme definido na ICH Q8¹⁰, a **Qualidade por Conceção Farmacêutica** é “*uma abordagem sistemática ao desenvolvimento farmacêutico que se inicia com objetivos pré-definidos e coloca ênfase na compreensão dos processos, produtos e controlo baseado em provas científicas e gestão do risco em qualidade.*”

A Qualidade por Conceção envolve um conhecimento profundo do produto e do seu processo de fabrico. De modo a conseguir obter este conhecimento, RATHORE *et al.* (2009)¹¹, referem que são necessários investimentos em tempo e recursos no decorrer do desenvolvimento do processo; igualmente importante é reconhecer a variabilidade a que as matérias-primas estão sujeitas e a sua relação com os Atributos Críticos de Qualidade (ACQ) e propriedades clínicas do fármaco.

2.2.1. Objetivos

A Qualidade por Conceção procura desenvolver um sistema harmonizado de qualidade farmacêutica que seja aplicável ao longo do ciclo de vida do medicamento, colocando ênfase numa abordagem integrada à gestão de risco em qualidade e ciência. YU, et al. (2014)⁴, referem que esta abordagem pode ser alcançada conjugando a qualidade do produto e a eficácia clínica com a robustez da formulação e processos de fabrico.

Alguns dos principais objetivos⁴ da Qualidade por Conceção Farmacêutica são:

1. Especificações de qualidade baseadas na *performance* clínica;
2. Melhoria do *design* de produto, do processo e controlo, de modo a conduzir a uma maior capacidade de processo e uma redução da variabilidade do produto;
3. Aumento da eficiência do desenvolvimento e fabrico do produto;
4. Melhoria da análise das causas dos problemas e gestão das alterações pós-aprovação.

ROY (2012)², refere que dentro desta abordagem, ao contrário do que se passa na convencional, o produto é delineado de modo a cumprir os objetivos clínicos pretendidos. O estabelecimento de uma ligação das especificações de qualidade com a *performance* clínica desejada, seguido do desenvolvimento da formulação e processo de fabrico permitem alcançar os objetivos de qualidade ambicionados.

A variabilidade do produto é contraproducente pois pode conduzir a defeitos e consequentemente a rejeições. A Qualidade por Conceção permite a redução da variabilidade, ao identificar e controlar os fatores que influenciam a qualidade do produto farmacêutico (Tabela I).

Tabela I – Objetivos e características da Qualidade por Conceção farmacêutica.

(Adaptado de ¹.)

OBJETIVOS E CARACTERÍSTICAS DA QUALIDADE POR CONCEÇÃO
• Baseada na Ciência e na Avaliação do Risco;
• Ênfase na Segurança e Eficácia;
• Melhoria dos resultados com a robustez do processo;
• Permitir um desenvolvimento sistemático;
• Facultar <i>design space</i> ;
• Diminuir significativamente a análise regulamentar pós-aprovação.

2.2.2. Elementos

Os elementos da Qualidade por Conceção permitem criar abordagens sistemáticas ao desenvolvimento farmacêutico de modo a aumentar o conhecimento dos produtos e processos que se encontrem em estudo.

Para produzir um fármaco que obedeça ao conceito apresentado, o requerente deverá utilizar os elementos que a Qualidade por Conceção dispõe, de modo a identificar as características críticas para o doente, traduzi-las em Atributos Críticos de Qualidade (ACQ) e estabelecer uma relação entre estas e as variáveis de formulação/fabrico⁴.

Os seguintes elementos constituem a Qualidade por Conceção:

2.2.2.1. Quality Target Product Profile

Quality Target Product Profile (QTPP) é a base do *design* do desenvolvimento do produto³. Consiste no resumo das características de qualidade de um produto farmacêutico, que deve ter em conta a segurança e eficácia do mesmo. A *Guideline ICH Q8*¹⁰ refere ainda que o uso pretendido na clínica, via de administração, dosagem, sistema de libertação, humidade, características farmacocinéticas, esterilidade e pureza são aspetos que devem ser considerados na definição das características de qualidade de produto^{2,4,10}.

O QTPP também é útil na definição de ACQ como a potência, pureza, biodisponibilidade ou perfil farmacocinético e prazo de validade, entre outras¹.

2.2.2.2. Atributos Críticos de Qualidade

Um **Atributo Crítico de Qualidade**, como refere a *Guideline ICH Q9*¹³, é “*uma propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que se deve encontrar dentro de um adequado limite, gama ou distribuição de modo a assegurar a qualidade desejada para o fármaco*”.

A identificação destes atributos é realizada através de uma **análise de risco** baseada na experiência laboratorial¹³. Toda a informação gerada permite auxiliar na colaboração entre as equipas de desenvolvimento e de fabrico, aumentando a robustez dos processos.

YU *et al.* (2014)⁴, mencionam que os atributos de qualidade de um produto farmacêutico podem incluir o seguinte:

1. Identidade;
2. Uniformidade de conteúdo e em mistura;
3. Produtos de degradação;
4. Solventes residuais;
5. Libertação ou dissolução de fármacos;
6. Limites microbianos;
7. Propriedades físicas (cor, aspeto, odor, friabilidade).

A título de exemplo, alguns dos parâmetros de processo e atributos de qualidade no fabrico de comprimidos encontram-se discriminados na Tabela 2.

As **fontes de variação de qualidade** podem provocar alteração dos ACQ¹. Estas podem ser, por exemplo, as seguintes:

1. Propriedades dos materiais (conteúdo em água, peróxidos, impurezas);
2. Parâmetros de processo (temperatura, velocidade);
3. Equipamento (tipo de agitador, entre outros);
4. Sistema de medição (preparação de amostras, tempo de extração);
5. Ambiente (humidade relativa, temperatura);
6. Operador.

A inclusão de ACQ que avaliem os custos diretos ou indiretos é essencial para otimizar a qualidade, o tempo, o risco associado e os custos¹.

Tabela 2 – Exemplos de alguns parâmetros de processo e ACQ das diferentes operações farmacêuticas aplicadas no fabrico de comprimidos^{3,14}.

Operação Farmacêutica	Parâmetros de Processo	Atributos Críticos de Qualidade
Mistura	<ul style="list-style-type: none"> – Tipo de misturador; – Carga do misturador; – Ordem de adição dos componentes; – Tempo e velocidade de mistura; – Tempos de espera; – Temperatura ambiente. 	<ul style="list-style-type: none"> – Uniformidade de mistura; – Tamanho de partícula; – Distribuição dos tamanhos; – Conteúdo em humidade; – Propriedades eletrostáticas; – Propriedades adesivas e coesivas.

Operação Farmacêutica	Parâmetros de Processo	Atributos Críticos de Qualidade
Granulação Húmida	<ul style="list-style-type: none"> – Tipo de granulador; – Tempo de pré-granulação; – Quantidade de líquido de granulação; – Tipo de adição do líquido de granulação (spray ou bomba); – Temperatura do produto; – Tempo de mistura pós-granulação. 	<ul style="list-style-type: none"> – Uniformidade de mistura; – Escoamento; – Conteúdo em humidade; – Distribuição e tamanho de partícula; – Propriedades eletrostáticas; – Elasticidade do granulado.
Secagem	<p>Leito fluido</p> <ul style="list-style-type: none"> – Temperatura do ar; – Temperatura do produto; – Duração e intervalo de agitação; – Tempo total de secagem. <p>Leito estático</p> <ul style="list-style-type: none"> – Profundidade do tabuleiro; – Quantidade de tabuleiros por estufa; – Tempo de secagem e temperatura. 	<ul style="list-style-type: none"> – Distribuição e tamanho do granulado; – Resistência e uniformidade do granulado; – Conteúdo em humidade; – Solventes residuais; – Determinação de humidade; – Propriedades eletrostáticas.
Compressão	<ul style="list-style-type: none"> – Força de pré-compressão; – Força de compressão; – Velocidade de alimentação; – Tipo de alimentador; – Massa e espessura do comprimido; – Enchimento da câmara; – Força de ejeção. 	<ul style="list-style-type: none"> – Massa alvo; – Variação de massa; – Dureza e friabilidade; – Uniformidade de conteúdo; – Desagregação e dissolução; – Porosidade do comprimido.
Revestimento	<ul style="list-style-type: none"> – Temperatura do produto; – Tempo de pré-aquecimento; – Velocidade de rotação da bacia de revestimento; – Pressão de ar atomizado; – Fluxo de ar, temperatura de ar; – Tempo total de revestimento; – Localização da pistola. 	<ul style="list-style-type: none"> – Aparência; – Aspeto visual; – Percentagem de ganho de massa; – Espessura do filme; – Uniformidade de cor; – Dureza; – Friabilidade.

2.2.2.3. Design space

De acordo com a ICH Q8¹⁰, **design space** “é uma combinação multidimensional e interação de variáveis (atributos do material, por exemplo) e parâmetros de processo que demonstraram garantia de qualidade. O design space é proposto pelo requerente e está sujeito a avaliação regulamentar e aprovação.” Após a aprovação regulamentar, alterações que possam ocorrer nos parâmetros, mas que se encontrem dentro do design space aprovado, não requerem novo pedido à autoridade regulamentar¹⁰⁻¹¹.

O design space consiste na combinação de parâmetros críticos de processo e processos de entrada, resultando na obtenção de valores mínimos de ACQ¹⁵.

Este elemento da Qualidade por Conceção permite descrever a relação entre os processos de entrada (atributos de material e parâmetros de processo) e os ACQ¹⁰ recorrendo a ferramentas de avaliação de risco (Diagrama de Ishikawa) ou representação gráfica.

A definição do design space envolve 3 passos chave²:

- ✓ Realização de uma análise de risco de modo a identificar os parâmetros para caracterização do processo;
- ✓ Delineação de estudos que sejam capazes de determinar a relação entre os fatores que influenciam os resultados do processo;
- ✓ Análise dos resultados dos estudos, determinando assim a importância dos parâmetros e o seu papel no design de processo.

Na Figura 5 encontram-se resumidos os passos anteriormente referidos necessários para a definição do design space.



Figura 5 – Passos necessários para a definição do design space. (Adaptado de¹.)

A determinação do design space **não é estática**¹⁴, começa com a conceção do produto e continua a evoluir ao longo do ciclo de vida do medicamento.

2.2.2.4. Design do produto^{4,10-11}

A informação obtida neste elemento da Qualidade por Conceção permite o desenvolvimento de um produto robusto, capaz de cumprir o QTPP e as necessidades do doente, e avalia o seu desempenho durante o prazo de validade respetivo.

O *design* do produto pode incluir os seguintes elementos-chave:

- Caracterização química, física e biológica do produto farmacêutico;
- Identificação e seleção do tipo de excipiente;
- Interação entre substância ativa e excipientes;
- Identificação dos Atributos de Material Críticos (AMC) do excipiente e do fármaco.

Os **excipientes farmacêuticos**⁴ têm uma larga aplicabilidade no fabrico de medicamentos. O recurso a excipientes pode ser devido aos seguintes motivos:

- ❖ Proteção e suporte;
- ❖ Aumento da estabilidade, da biodisponibilidade e da aceitabilidade dos doentes;
- ❖ Auxílio na identificação do produto;
- ❖ Melhoria de qualquer outro atributo na segurança geral, efetividade ou libertação do fármaco durante o seu armazenamento ou uso.

Apesar do seu uso ser fundamental durante o processo de fabrico, os excipientes são uma importante fonte de variabilidade pois podem alterar a estabilidade, fabrico ou biodisponibilidade do produto.

De modo a evitar desperdício de material e de tempo, a ICH Q8¹⁰ recomenda a realização de estudos de compatibilidade entre fármaco e excipiente, recorrendo a técnicas de avaliação de risco capazes de priorizar os atributos que devem ser alvo de estudo.

2.2.2.5. Design do processo⁴

Um **processo** de fabrico farmacêutico consiste numa série de operações unitárias, como no caso de comprimidos (mistura, granulação, secagem, compressão e revestimento, entre outras), que conduzem a produtos com a qualidade desejada.

A execução de estudos de caracterização dos processos farmacêuticos permite definir o *design space* do processo; adicionalmente, permitem é possível estabelecer gama de valores aceitável para os parâmetros de processo, de modo a garantir a qualidade adequada. Na Figura 6 encontra-se uma ilustração do *design space* de produto e das diferentes gamas que podem caracterizar um processo:

- ❖ **Gama de operação:** intervalo de valores definidos para os processos de fabrico;
- ❖ **Gama de caracterização:** intervalo de valores avaliados durante a caracterização do processo;
- ❖ **Gama aceitável:** intervalo de resultados baseado nas informações obtidas nos estudos de caracterização e permite definir o *design space* do processo.

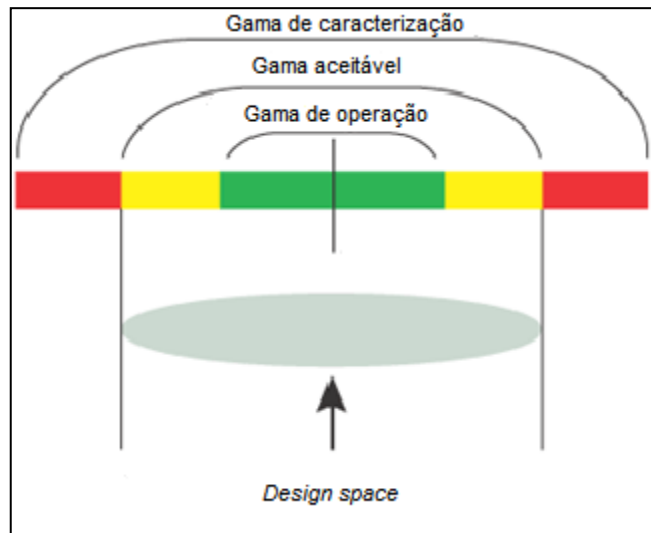


Figura 6 – Diferentes gamas do *design space* do processo. (Adaptado de¹¹.)

Os **Parâmetros Críticos do Processo (PCP)** são as fontes de processo que têm influência direta e significativa nos ACQ pelo que devem ser monitorizados de modo a assegurar que o processo conduz a um produto com a qualidade desejada.

A identificação de todas as fontes de variabilidade críticas e a previsão dos atributos de qualidade de produto permitem alcançar uma completa compreensão dos processos, conduzindo à criação de processos robustos.

A robustez de processos é a capacidade de se produzir medicamentos com a qualidade e desempenho pretendidos sem sofrer efeitos da variabilidade inerentes ao processo e aos materiais de entrada.

Os PCP são identificados através de estudos de robustez de processo, possibilitando assim a definição de limites para este parâmetro^{4,11}.

2.2.2.6. Estratégia de controlo

A ICH Q8¹⁰ refere que **estratégia de controlo** é “um conjunto planeado de controlos, derivados do conhecimento do produto e processo que assegura a performance de processo e a qualidade do produto.”

A estratégia de controlo é estabelecida com base numa avaliação de risco que toma em conta a o nível de criticidade dos ACQ e a capacidade do processo. Esta pode incluir os controlos de procedimento, IPC, monitorização de processo, testes de comparabilidade, de estabilidade e de libertação de lotes^{2,4}.

O conhecimento obtido durante os estudos de desenvolvimento permite o estabelecimento de uma estratégia de controlo, que pode incluir três níveis como sintetizado na Figura 5.

No atual estado da Qualidade⁴, tem sido o **nível 3** o nível de controlo em vigor na Indústria Farmacêutica. Dentro do novo paradigma da Qualidade por Conceção, poder-se-á proceder à substituição deste nível de controlo por uma abordagem com base nos **níveis 1 e 2**.

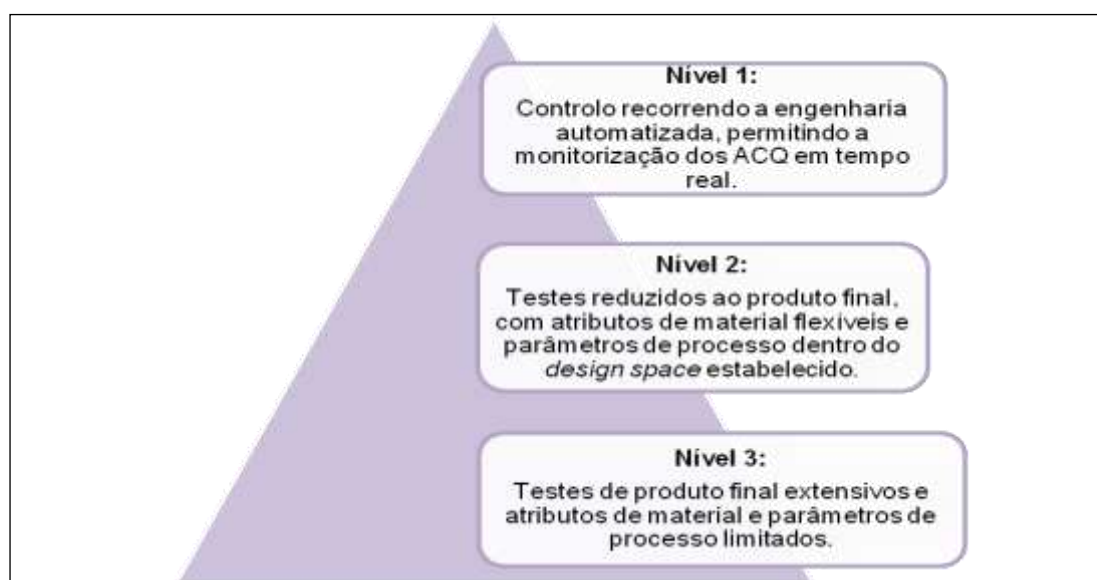


Figura 7 – Opções de implementação da estratégia de controlo. (Adaptado de ⁴.)

2.2.2.7. Capacidade de Processo e Melhoria Contínua

A **Capacidade de Processo**⁴ mede a aptidão do processo em atender às especificações. Permite auxiliar na seleção/modificação de processo e reduzir a variabilidade no processo de fabrico. Este elemento da Qualidade por Conceção pode ser utilizado para medir as ações de melhoria contínua dos processos¹⁶.

Melhoria Contínua⁴ consiste num conjunto de atividades que o requerente deve levar a cabo com vista a aumentar a sua capacidade de cumprir os requisitos. Esta é uma

componente essencial em todos os sistemas de qualidade que tenham como objetivo alcançar a eficiência através da otimização de processos.

As ações de melhoria contínua apresentam geralmente cinco fases⁴:

- ❖ Definição do problema e dos objetivos;
- ❖ Quantificação dos aspetos-chave do processo;
- ❖ Análise da informação sujeita a investigação e verificação de quais as relações causa-efeito existentes;
- ❖ Otimização dos processos;
- ❖ Controlo dos processos de modo a garantir que os desvios são corrigidos antes de provocarem defeitos.

2.2.3. Ferramentas

2.2.3.1. Conhecimento prévio⁴

Na perspetiva de Qualidade por Conceção, o conhecimento prévio refere-se geralmente ao conhecimento que deriva de estudos preliminares que não se encontram publicados na literatura científica.

2.2.3.2. Avaliação de risco

A ICH Q9¹⁰ define o risco como uma “*combinação da probabilidade da ocorrência de dano e a gravidade desse dano*”.

A realização de avaliações de risco antes dos estudos de desenvolvimento permite a identificação das formulações de alto-risco e variáveis de processo que podem ter impacto na qualidade do produto farmacêutico^{4,13}; deste modo, é possível melhorar a qualidade do método ou processo².

2.2.3.3. Delineamento de experiências e análise de dados

O delineamento de experiências⁴ permite revelar como o conjunto dos diversos fatores afetam as respostas do produto farmacêutico. Adicionalmente, permite quantificar a interação entre as variáveis, sendo assim possível maximizar informação obtida enquanto se minimizam os recursos necessários.

2.2.3.4.PAT (Metodologia Analítica de Processo)

A ICH Q8¹⁰ define a metodologia analítica de processo como um “sistema para design, análise e controlo do fabrico baseados na medição frequente de parâmetros críticos de qualidade ou atributos de desempenho de matérias-primas ou produtos intermédios, garantindo desta forma a qualidade dos produtos finais”.

Esta ferramenta permite uma abordagem sistemática ao desenvolvimento farmacêutico, possibilitando a monitorização contínua dos PCP e ACQ de modo a auxiliar na tomada de decisões e demonstrar que o processo é mantido dentro do *design space*^{4,10,17-18}.

3. IMPLEMENTAÇÃO DA QUALIDADE POR CONCEÇÃO

A *guideline* ICH Q8 resumiu alguns passos-chave úteis¹⁰ na implementação do conceito na Indústria Farmacêutica, ilustrados na Figura 8. Estes passos incluem a identificação do QTPP e ACQ, a definição de *design space* e estratégia de controlo, de acordo com o referido anteriormente.

Por sua vez, a **validação de processos** permite demonstrar que o processo é capaz de fabricar produtos de qualidade aceitável desde que aquele tenha sido conduzido dentro do *design space*.

Após a aprovação é necessário **monitorizar** o processo de modo a garantir que o desempenho do mesmo se encontra dentro da variabilidade definida aquando da submissão regulamentar conforme representado na Figura 8.



Figura 8 – Passos-chave na implementação da Qualidade por Conceção num produto farmacêutico. (Adaptado de²)

4. PERSPETIVA DA AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO

O sistema de concessão de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) assegura que todos os produtos são avaliados por Autoridades Competentes, de modo a garantir a adequação respetiva às atuais exigências de segurança, qualidade e eficácia.

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) aceita pedidos de AIM e de alteração aos termos de AIM que incluam o conceito de Qualidade por Conceção no seu desenvolvimento. Documentos como a ICH Q8, Q9, Q10 e Q11 devem ser utilizados como apoio na submissão pois contêm informação relativa a este conceito na organização de um *dossier* de AIM¹⁷.

Numa abordagem utilizando a Qualidade por Conceção, a submissão regulamentar deverá incluir os intervalos de valores aceitáveis para todos os parâmetros operacionais críticos que definem o *design space* do processo. Para além disso, deverá incorporar um *design space* de produto otimizado, descrição da estratégia de controlo, resultados da validação de processo e planos para a monitorização do mesmo. É possível adicionar protocolos que permitam uma maior flexibilidade nas alterações de processo, relativamente a critérios pré-aprovados entre o requerente e a Agência^{2,11}.

A monitorização dos ACQ após a aprovação por parte da EMA permite assegurar que o processo está a funcionar dentro da variabilidade definida no *design space* do processo que foi submetido¹¹.

LUIGETTI (2008)¹⁹, na sua apresentação sobre a implementação global da Qualidade por Conceção, refere que algumas das vantagens regulamentares desta abordagem são:

1. Diminuição da necessidade de submissões pós-aprovação.
2. Controlo dos produtos em tempo real, levando à redução de testes no produto final.

As decisões regulamentares são baseadas nos resultados de análises de risco. Alterações que se pretendam fazer ao processo de fabrico que se encontrem dentro do *design space* inicialmente submetido não necessitam de revisão regulamentar.

5. VANTAGENS E DESAFIOS

A implementação da Qualidade por Conceção apresenta várias vantagens³, que se encontram resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 – Vantagens da implementação da Qualidade por Conceção.

VANTAGENS DA IMPLEMENTAÇÃO DA QUALIDADE POR CONCEÇÃO
Ênfase na segurança dos doentes e eficácia do produto.
Melhoria do <i>design</i> do produto e processos levando a uma diminuição dos problemas de fabrico.
Aumento da eficiência de fabrico, conduzindo a uma redução nos custos e um maior rendimento de lotes.
Controlo da qualidade em tempo real, levando à redução de testes no produto final.
Diminuição das auditorias aos locais de fabrico.
Permite a inovação na IF sem aumento da burocracia regulamentar.
Diminuição dos tempos necessários para aprovação regulamentar.
Melhoria contínua nos produtos e processos de fabrico.
Decisões regulamentares baseadas nos diferentes graus de risco.
Redução do número de alterações pós-AIM.
As alterações ao processo de fabrico que se encontrem dentro do <i>design space</i> não necessitam de revisão regulamentar.

Apesar das inúmeras vantagens da implementação desta abordagem, ainda existem alguns **desafios**^{3,11,19} por superar, tais como:

- ✓ Melhoria da terminologia utilizada entre as AR e a IF;
- ✓ Necessidade de aumentar o conhecimento sobre Qualidade por Conceção e os seus benefícios;
- ✓ Resistência organizacional à mudança;
- ✓ Definição concreta da informação necessária na submissão às AR;
- ✓ Capacidade de resposta das AR aos pedidos que incluam o conceito de Qualidade por Conceção.

6. CONCLUSÃO

A evolução das tecnologias disponíveis e a necessidade de agilizar o processo regulamentar fomentou a confiança pela parte das Agências Reguladoras na Indústria Farmacêutica, de modo a que esta faça as melhorias adequadas aos produtos e à qualidade de processos. Os sistemas de qualidade são de elevada importância para gerir as mudanças que ocorrem no fabrico farmacêutico¹.

A implementação da Qualidade por Conceção nos processos da IF pretende: reduzir a variabilidade dos produtos e a existência de defeitos; aumentar as eficiências de fabrico e diminuir o tempo e custos envolvidos na gestão de alterações de pós-aprovação.

Este conceito coloca ênfase no desenvolvimento de um processo de fabrico robusto e no estabelecimento de Atributos Críticos de Qualidade que sejam relevantes para a prática clínica.

Planear com antecedência e investir no estabelecimento de *design space* mais perfeito, conduzirá a poupanças financeiras significativas, durante o ciclo de vida do medicamento.

O QTPP, o *design space*, a estratégia de controlo e a melhoria contínua constituem elementos-chave que permitem a aplicação do conceito Qualidade por Conceção. A aplicação deste conceito é possível devido à existência de ferramentas como o conhecimento prévio, a PAT, avaliação de risco e delineamento de experiências⁴.

O estudo do tema da Qualidade por Conceção na Indústria Farmacêutica permitiu-me concluir que esta garante uma melhoria no sistema, tornando-o eficiente, ágil e flexível. A Qualidade por Conceção é uma evolução na qualidade, que surgiu em resposta às pressões que as AR e IF têm sentido para controlarem o preço dos medicamentos.

O único percurso expectável para a introdução da Qualidade por Conceção na IF é de crescimento, dado que o progresso científico permite que surjam novas ferramentas e tecnologias que proporcionem a minimização dos riscos e aumentem a compreensão e controlo dos processos de fabrico.

7. BIBLIOGRAFIA

1. CURDY, V. M. – **Quality By Design**, in HOUSON, I, Process Understanding: For Scale-Up And Manufacture Of Active Ingredients, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011, 1–16.
2. ROY, S. – **Quality by Design: A Holistic Concept Of Building Quality In Pharmaceuticals**. International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research, 3 (2), (2012), 100–108.
3. SANGSHETTI, J. N. *et al.* – **Quality By Design approach: Regulatory Need**. Arabian Journal of Chemistry (2014) 1–14.
4. YU, L. *et al.* – **Understanding Pharmaceutical Quality By Design**. The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal, 4, (2014), 771–783.
5. Juran Global. **Dr. Juran: Internationally Recognized As The Father Of Quality**. [Acedido a 24/05/2015]. Disponível na Internet: <<https://www.juran.com/about-us/legacy/>>
6. About Money. **Pareto's Principle – The 80-20 Rule**. [Acedido a 01/07/2015]. Disponível na Internet:
< <http://management.about.com/cs/generalmanagement/a/Pareto081202.htm>>
7. Juran J. M., **Juran On Quality By Design: The New Steps For Planning Quality Into Goods And Services**. New York: The Free Press; 1992.
8. Quality Assurance. **Juran Trilogy**. [Acedido a 27/06/2015]. Disponível na Internet: <<http://www.qasigma.com/2008/12/juran-trilogy.html>>
9. WOODCOCK. J. – **The Concept Of Pharmaceutical Quality**. American Pharmaceutical Review, (2004), 1–3.
10. ICH guidelines. CHMP/ICH/167068/04. ICH Q8 (R2): **Pharmaceutical Development**. 2005.
11. RATHORE, S. A., WINKLE, H. – **Quality By Design For Biopharmaceuticals**. Nature Biotechnology, 1, (2009), 26–34.
12. ICH guidelines. INS/GMP/79818/2011. ICH Q 10: **Pharmaceutical Quality Systems**. 2011.
13. ICH guidelines. INS/GMP/79766/2011. ICH Q9: **Quality Risk Management**. 2011.
14. TRIVEDI B. – **Quality By Design In Pharmaceuticals**. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. V. 1, (2011), 17–29.
15. SELLBERG, A. – **Design Space In Pharmaceutical Industry**. Department of Chemical Engineering, Lund University, Sweden (2013) 1–5.

16. LIMA, A.A.N. *et al.* – **Aplicação Do Controle Estatístico De Processo Na Indústria Farmacêutica**”. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 27, n.3, (2006) 177–187.
17. European Medicines Agency – Human Regulatory. **Quality By Design**. [Acedido a 24/05/2015]. Disponível na Internet:
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp&mid=WC0b01ac058076ed73>
18. WILIS, R. C. – **Process Analytical Technology**. American Chemical Society. (2004) 21–22.
19. LUIGETTI, R. – **Presentation – Quality by Design: A Global Implementation Perspective. The European Union Perspective**. In: The Sienna Conference on Product and Process Optimization. 6/10/2008.
20. DPT Thought Leadership. **What Is QbD – And Why Should You Care?**. [Acedido a 28/06/2015]. Disponível na Internet: <<http://www.dptlabs.com/wp-content/uploads/2013/05/What-is-Quality-by-Design-QbD-and-Why-Should-You-Care.pdf>>