

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

ALEXANDRE ROLIM MINETO

**A ABORDAGEM *QUALITY BY DESIGN* NO DESENVOLVIMENTO DE  
PRODUTOS FARMACÊUTICOS: conceitos, elementos e exemplos de aplicação**

PORTO ALEGRE

2021

ALEXANDRE ROLIM MINETO

**A ABORDAGEM *QUALITY BY DESIGN* NO DESENVOLVIMENTO DE  
PRODUTOS FARMACÊUTICOS: conceitos, elementos e exemplos de aplicação**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do título de Farmacêutico pelo curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Letícia Scherer Koester

Coorientadora: Dra. Tainá Kreutz

PORTO ALEGRE

2021

## RESUMO

O desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos possui alta complexidade, requerendo diversas etapas, desde a seleção adequada dos excipientes e determinação do processo produtivo até o registro junto à agência reguladora. Diferentes abordagens podem ser adotadas no delineamento de formulações farmacêuticas. Dentre elas, as principais são: a Tradicional, a *Quality by Design (QbD)* e a Híbrida. Nos últimos anos, a abordagem *QbD* está se destacando no Brasil no âmbito das indústrias farmacêuticas devido a readequação das diretrizes regulatórias pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma vez que esta passou a ser membro regular da *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* no ano de 2016. Ademais, nota-se um aumento no número de publicações científicas internacionais que empregam a *QbD* para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas. A *Quality by Design* constitui uma abordagem sistemática que prioriza o entendimento aprofundado dos produtos e dos processos, sendo baseada na ciência e no gerenciamento de risco da qualidade. Esta visa fornecer um medicamento de alta qualidade, seguro e eficaz ao paciente. Os elementos que compõem a *QbD* abrangem: (1) o Perfil de Qualidade Alvo do Produto; (2) os Atributos Críticos de Qualidade; (3) os Atributos Críticos de Materiais; (4) os Parâmetros Críticos de Processo; (5) a Avaliação de Risco; (6) o Delineamento Experimental; (7) o Espaço de Desenho; (8) a Estratégia de Controle; e (9) o Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto e a Melhoria Contínua. São relatadas diversas vantagens para a aplicação da *QbD* no delineamento de novos produtos farmacêuticos, como: redução do custo e do tempo necessário para o desenvolvimento farmacotécnico; obtenção de formulações com características de qualidade otimizadas; processos produtivos mais robustos e com melhor desempenho; e medidas de controle mais assertivas. Sendo assim, este trabalho propõe-se a esclarecer e exemplificar esta promissora abordagem aplicada ao desenvolvimento farmacêutico, contribuindo para ampliação de seu uso na pesquisa e na indústria, considerando que proporciona um conhecimento crítico acerca do produto e facilita o manejo de seu Ciclo de Vida.

**Palavras-chave:** *Quality by Design*, produtos farmacêuticos, desenvolvimento, qualidade

## ABSTRACT

The development of new pharmaceutical products is highly complex, requiring several steps, from the proper excipients selection and the production process determination to registration within the regulatory agency. Different approaches can be adopted in the design of pharmaceutical formulations. Among them, the main ones are: Traditional, Quality by Design (QbD) and Hybrid. In recent years, the QbD approach has been standing out in Brazil within the pharmaceutical industries, due to Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) readjust of regulatory norms, considering that it became a regular member of the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) in the year 2016. Furthermore, there is an increase in the number of international scientific publications that use QbD for the development of pharmaceutical formulations. Quality by Design is a systematic approach that prioritizes deep understanding of products and processes, based on science and quality risk management. This approach aims to provide a high quality, safe and effective medicine to the patient. The elements that compose QbD comprise: (1) the Quality Target Product Profile; (2) the Critical Quality Attributes; (3) the Critical Materials Attributes; (4) the Critical Process Parameters; (5) the Risk Assessment; (6) the Design of Experiment; (7) the Design Space; (8) the Control Strategy; and (9) the Product Life Cycle Management and Continuous Improvement. Several advantages are reported for QbD application in the new pharmaceutical products design, such as: reducing the cost and time required for pharmacotechnical development; obtaining formulations with optimized quality characteristics; more robust production processes with better performance; and more assertive control measures. Thus, this work aims to clarify and exemplify this promising approach applied to pharmaceutical development in research and industry, contributing to the expansion of its use, considering that it provides critical knowledge about the product and favors its Life Cycle management.

**Key-words:** Quality by Design, pharmaceutical products, development, quality

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Etapas gerais para aplicação da abordagem <i>QbD</i> no desenvolvimento farmacêutico.....	24
Figura 02 - Definição do Perfil de Qualidade Alvo do Produto para as nanopartículas poliméricas de PLGA carreadoras de liraglutida por PALLAGI <i>et al.</i> (2018).....	26
Figura 03 - Avaliação de Risco dos ACM em relação aos ACQ na produção de nanopartículas de PLGA contendo liraglutida por PALLAGI <i>et al.</i> (2018).....	30
Figura 04 - Visão geral do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade.....	34
Figura 5 - Gerenciamento de Risco da Qualidade e Avaliação de Risco e seus integrantes.....	36
Figura 6 - Diagrama de Ishikawa aplicado no desenvolvimento de nanopartículas poliméricas carreadoras de fármacos antitumorais por SONI <i>et al.</i> (2020).....	40
Figura 7 - Estimativa da frequência dos modelos utilizados para DE de Triagem identificada por GRANGEIA <i>et al.</i> (2020).....	43
Figura 8 - Estimativa da frequência dos modelos utilizados para DE de Otimização identificada por GRANGEIA <i>et al.</i> (2020).....	44
Figura 9 - Gráfico de perturbação por DCC para a resposta $Y_1$ (a) no desenvolvimento de microesferas de gelatina por NAKAS <i>et al.</i> (2020).....	48
Figura 10 - Espaço de Desenho para as microesferas poliméricas carreadoras do fármaco enoxaparina sódica por HALES <i>et al.</i> (2017).....	52
Figura 11 - Gráficos de superfície (a) e de contorno (b) para dissolução de comprimidos considerando a variação dos parâmetros tamanho médio do granulado (1) e umidade final do granulado (2).....	53
Figura 12 - Espaço de Desenho para os parâmetros 1 e 2 de granulação, definidos para uma combinação linear de seus intervalos, que resulta em uma dissolução acima de 80%.....	54

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aspectos comparativos entre as abordagens <i>QbT</i> e <i>QbD</i> .....	16
Tabela 2 - Termos e abreviaturas da <i>QbD</i> nos idiomas inglês e português....	22
Tabela 3 - Perfil de Qualidade Alvo do Produto para carreador lipídico nanoestruturado contendo venlafaxina por SHAH <i>et al.</i> (2016).....	26
Tabela 4 - Análise de Risco pelo Método <i>FMEA</i> no desenvolvimento de carreador lipídico nanoestruturado contendo venlafaxina por SHAH <i>et al.</i> (2016).....	32
Tabela 5 – Elementos que compõem a Avaliação de Risco e suas respectivas definições.....	37
Tabela 6 – Modelos adotados para o DE e equações que o descrevem por GRANGEIA <i>et al.</i> (2020).....	42

## LISTA DE SIGLAS

ACM - Atributos Críticos de Materiais

ACQ - Atributos Críticos de Qualidade

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AR - Avaliação de Risco

DBB - Delineamento *Box-Behnken*

DCC - Delineamento por Composto Central

DE - Delineamento Experimental

DPB - delineamento *Plackett-Burman*

EC - Estratégia de Controle

ED - Espaço de Desenho

*FMEA - Failure Mode and Effects Analysis*

GCVP e MC - Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto e Melhoria Contínua

*ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IFA – insumo farmacêutico ativo

*OVAT - one variable at a time*

PCP - Parâmetros Críticos de Processo

PQAP - Perfil de Qualidade Alvo do Produto

*QbD - Quality by Design*

*QbT - Quality by Testing*

*RPN - Risk Priority Number*

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	9
2. OBJETIVOS .....	11
2.1 OBJETIVO GERAL .....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
3. METODOLOGIA .....	12
4. CONCEITOS, ELEMENTOS E EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA ABORDAGEM <b>QUALITY BY DESIGN NO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS</b> .....	13
4.1 O DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS .....	13
4.2 AS DIFERENTES ABORDAGENS UTILIZADAS NO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS .....	14
4.3 A ABORDAGEM <i>QUALITY BY DESIGN</i> (QbD) .....	18
4.3.1 As vantagens da abordagem <i>Quality by Design</i> (QbD) no desenvolvimento farmacêutico .....	21
4.3.2 Elementos da <i>Quality by Design</i> (QbD), ferramentas associadas e exemplos da literatura científica aplicados ao desenvolvimento farmacêutico .....	22
4.3.2.1 Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP) .....	25
4.3.2.2 Atributos Críticos de Qualidade (ACQ) .....	27
4.3.2.3 Atributos Críticos de Materiais (ACM) .....	29
4.3.2.4 Parâmetros Críticos de Processo (PCP) .....	31
4.3.2.5 Avaliação de Risco (AR) .....	33
4.3.2.6 Delineamento Experimental (DE) .....	40
4.3.2.7 Espaço de Desenho (ED) .....	49
4.3.2.8 Estratégia de Controle (EC) .....	54
4.3.2.9 Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto e Melhoria Contínua (GCVP e MC) .....	57
5. CONCLUSÃO .....	59
REFERÊNCIAS .....	61



## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de produtos farmacêuticos é um processo longo e oneroso, especialmente quando se trata de medicamentos inovadores, requerendo diversas etapas até a concepção do protótipo. Deve-se sempre ter em vista os princípios de qualidade, segurança e eficácia. Em termos farmacotécnicos, se faz necessário a seleção apropriada dos excipientes para obtenção da forma farmacêutica, os quais devem estar presentes em concentrações definidas. Ademais, o processo produtivo também deve ser determinado, considerando os equipamentos a serem utilizados e as suas variáveis (BEG *et al.*, 2020; ICH, 2009).

Sendo assim, diferentes abordagens podem ser adotadas para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, dentre as quais estão: a Tradicional, também denominada de *Quality by Testing (QbT)*, a *Quality by Design (QbD)* e a Híbrida. Porém, a abordagem de desenvolvimento por *QbD* vem ganhando destaque nos últimos anos no Brasil, considerando que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual regulamenta as indústrias farmacêuticas deste país, passou a ser membro regular da *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, tendo que readequar algumas de suas diretrizes, além de estar constantemente buscando aprimorar seus processos e requisitos regulatórios. Além disso, nota-se um constante aumento no número de publicações científicas no ramo da tecnologia farmacêutica que empregam a *QbD* para o desenvolvimento de formulações, demonstrando um interesse também da área acadêmica por essa abordagem. Isso porque a *QbD* é baseada na ciência e no risco, levando a obtenção de processos mais eficientes e de produtos de alta qualidade. Com isso, a abordagem de desenvolvimento *QbT* está se tornando ultrapassada (ICH, 2009; BRASIL, 2018; GRANGEIA *et al.*, 2020; SREEHARSHA *et al.*, 2020).

Os nove elementos que compõem a *Quality by Design* são: (1) o Perfil de Qualidade Alvo do Produto; (2) os Atributos Críticos de Qualidade; (3) os Atributos Críticos de Materiais; (4) os Parâmetros Críticos de Processo; (5) a Avaliação de Risco; (6) o Delineamento Experimental; (7) o Espaço de Desenho; (8) a Estratégia de Controle; e (9) o Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto e a Melhoria

Contínua. Portanto, é importante a determinação desses elementos quando se busca fazer o uso da *QbD* para o desenvolvimento de uma formulação e de um processo (ICH, 2009; BRASIL, 2019; PALLAGI *et al.*, 2018; CUNHA *et al.*, 2020).

Tendo em vista os fatores suprarreferidos, o presente trabalho visou efetuar uma revisão narrativa da literatura sobre a abordagem *Quality by Design* aplicada ao desenvolvimento farmacotécnico, utilizando livros, guias internacionais da ICH, diretrizes regulatórias brasileiras da ANVISA e artigos científicos acerca do tema. Para tal, definiu-se os nove elementos integrantes da abordagem *QbD*, demonstrando-se ferramentas para sua execução. Além disso, discutiu-se exemplos contidos em literatura, principalmente aplicados à nanotecnologia farmacêutica, tendo em vista ser uma das linhas de pesquisa do Laboratório de Desenvolvimento Galênico da Faculdade de Farmácia da UFRGS, o qual este trabalho foi vinculado.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa da literatura acerca da *Quality by Design* aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos, contendo definições, premissas, exemplos e ferramentas dessa abordagem.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar brevemente o processo de desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos;
- Conceituar e comparar as diferentes abordagens adotadas para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos;
- Elucidar especificamente a *Quality by Design* quanto a suas definições, suas premissas, seu histórico e suas vantagens;
- Definir e explicar os nove elementos que compõem a *Quality by Design*;
- Discutir exemplos de execução dos nove elementos da *Quality by Design* contidos em literatura, principalmente aplicados à nanotecnologia farmacêutica, demonstrando métodos e ferramentas gerais que podem ser utilizados.

### 3. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura acerca da abordagem *Quality by Design*. Para tal, utilizou-se: livros que abrangem a temática de desenvolvimento de produtos farmacêuticos; guias internacionais da *ICH*, retirados diretamente do *site* dessa organização; diretrizes regulatórias brasileiras da ANVISA, consultadas no Diário Oficial da União; e artigos científicos acerca do tema, os quais foram buscados nas bases de dados *ScienceDirect*, *PubMed* e *Scopus*, utilizando-se os seguintes termos-chaves e suas combinações: “*Quality by Design*”, “*pharmaceutical*”, “*development*” e “*nano*”. Selecionou-se os artigos científicos considerados pertinentes ao tema, dando preferência aos publicados nos últimos cinco anos, e que fossem voltados à área de nanotecnologia farmacêutica.

## **4. CONCEITOS, ELEMENTOS E EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA ABORDAGEM *QUALITY BY DESIGN* NO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS**

### **4.1 O DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS**

O desenvolvimento na área farmacêutica é um processo complexo que requer diversas etapas, abrangendo um amplo espectro de produtos, os quais são representados, principalmente, pelos medicamentos em suas diversas formas farmacêuticas, apresentações e classificações regulatórias. Para desenvolver um medicamento, as indústrias farmacêuticas geralmente realizam um alto investimento de tempo e de custos, especialmente quando é o caso de medicamentos constituídos por fármacos inovadores, que demandam testes pré-clínicos e clínicos (BEG *et al.*, 2020).

Um medicamento é composto pelo fármaco e pelos excipientes. O fármaco, também denominado de insumo farmacêutico ativo (IFA) ou de princípio ativo, é a substância com atividade biológica, ou seja, é aquela responsável pelo efeito desejado, utilizada para fins de tratamento ou cura, de diagnóstico ou de profilaxia. Os excipientes permitem a obtenção da forma farmacêutica e possuem diferentes funções. Dentre suas classes empregadas em formas farmacêuticas líquidas e semissólidas estão: os solventes e cossolventes; os agentes suspensores; os doadores de viscosidade; os conservantes; os emulsificantes; os emolientes; e os umectantes. Por outro lado, os utilizados em formas farmacêuticas sólidas, são: os desintegrantes; os aglutinantes; os diluentes; os lubrificantes e deslizantes; entre tantos outros (REKLAITIS, SEYMOUR, GARCÍA-MUNOZ, 2017; ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009; BRASIL, 2017).

Portanto, os excipientes devem ser selecionados na concentração ideal e de acordo com a sua respectiva função na formulação. Além disso, as suas características que podem interferir no desempenho do produto, como na estabilidade e na biodisponibilidade do fármaco, devem ser criteriosamente avaliadas. A compatibilidade entre os excipientes, quando relevante, também deve ser investigada (ICH, 2009).

Vale ressaltar que as formas farmacêuticas podem variar desde soluções simples até sistemas sólidos complexos de liberação modificada, sendo administradas

nas mais diversas vias. Seu principal objetivo é propiciar a resposta terapêutica esperada para o IFA, devendo estar apta à produção em larga escala, de maneira reprodutível. Complementarmente, a escolha do material de acondicionamento e embalagem adequado também faz parte do processo de desenvolvimento (AULTON; TAYLOR, 2018).

Ademais, é importante ressaltar que, além da seleção apropriada dos excipientes e da forma farmacêutica, um processo produtivo adequado também deve ser delineado (AULTON; TAYLOR, 2018). As autoridades regulatórias esperam que o produto desenvolvido possua um processo produtivo robusto, reprodutível e validado, que seja escalonável para os lotes piloto e industrial (SHARGEL; KANFER, 2014).

Enfatiza-se que, durante o delineamento da formulação, é importante considerar que as propriedades físico-químicas e biológicas do fármaco capazes de influenciar na performance do produto e no seu processo de fabricação devem ser previamente identificadas e discutidas. Exemplos dessas propriedades são: solubilidade, teor de água, tamanho de partícula, propriedades cristalinas e permeabilidade. Além disso, a compatibilidade entre o IFA e os excipientes deve ser previamente avaliada e, em caso de medicamentos que contenham mais que um IFA, a compatibilidade entre eles também deve ser investigada (ICH, 2009).

Conforme mencionado, o desenvolvimento no ramo farmacêutico requer diversas etapas, dentre as quais destacam-se: os estudos de pré-formulação; o delineamento da formulação; o desenvolvimento e a otimização do processo produtivo; a transferência de tecnologia para os lotes piloto e industrial; a validação do processo; o levantamento e a revisão da documentação necessária; a solicitação do registro frente à agência reguladora; e a aprovação do registro. Por fim, é possível realizar o lançamento do produto no mercado (SHARGEL; KANFER, 2014). Sendo assim, de modo a obter um produto de qualidade, seguro e eficaz, poupando tempo e custos, se faz necessária a aplicação de metodologias assertivas de desenvolvimento.

#### 4.2 AS DIFERENTES ABORDAGENS UTILIZADAS NO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Existem diversas abordagens, metodologias e diretrizes adotadas para o desenvolvimento farmacotécnico de um produto, seja ele um medicamento ou um cosmético, por exemplo. De maneira geral, dentre essas abordagens destacam-se

três: a Tradicional, a *Quality by Design (QbD)* e a Híbrida, as quais variam de acordo com a indústria farmacêutica e com o grau de complexidade do produto. Ressalta-se que, em todos os casos, o medicamento ou cosmético deve ser planejado de modo a atender às necessidades do paciente ou do consumidor, cumprindo com as características de desempenho pretendidas (ICH, 2009).

A abordagem Tradicional é principalmente empírica, ou seja, é baseada na experimentação e na observação, sendo também denominada de abordagem mínima (ICH, 2009). Nos experimentos executados durante o desenvolvimento farmacêutico, geralmente altera-se uma variável por vez e mantêm-se as outras constantes, sendo mencionada por NASR *et al.* (2020) como *OVAT - one variable at a time* ou, traduzindo para o português, uma variável por vez. Além disso, o processo produtivo estabelecido é fixo, não suportando grandes variações, e sua validação é realizada apenas inicialmente, com lotes de maior escala, visando a reprodutibilidade (ICH, 2009). Complementarmente, de acordo com Instrução Normativa (IN) nº 47 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na abordagem tradicional de desenvolvimento de medicamentos, os valores alvos (*set points*) e os intervalos de operação para os parâmetros de processo são definidos para que assegurem reprodutibilidade (BRASIL, 2019).

Ademais, os resultados das análises de controle em processo tipicamente são restritos a aprovação ou reprovação; as especificações do produto são baseadas nos dados de lotes iniciais no momento do registro; e a qualidade é avaliada apenas em produtos intermediários, através de análises de controle em processo, e no produto final, por meio dos testes de controle de qualidade para liberação de lotes (ICH, 2009). Dessa forma, essa abordagem é também mencionada por alguns autores da literatura científica como *Quality by Testing (QbT)* ou, traduzindo para o português, qualidade por meio de testes (GRANGEIA *et al.*, 2020).

De acordo com CUNHA *et al.* (2020), a abordagem tradicional de desenvolvimento de produtos farmacêuticos, baseada na qualidade por meio de testes ou *QbT*, está se tornando ultrapassada. Nessa abordagem, a qualidade é assegurada por meio do controle de qualidade das matérias-primas, ou seja, do IFA e dos excipientes, e por controles em processo. Os produtos obtidos devem atender às especificações das agências reguladoras pertinentes e, quando isso não ocorre, os fabricantes devem reiniciar o processo e identificar as causas das falhas. Sendo assim, um

desenvolvimento baseado na abordagem tradicional pode aumentar os custos associados, tanto monetários quanto de tempo, e originar variações que diminuem a segurança dos produtos farmacêuticos finais. Além disso, ressalta-se que, segundo NASR *et al.* (2020), a metodologia *OVAT* adotada para os experimentos farmacotécnicos mostra-se ineficiente, pois o protótipo e o processo produtivo mais adequados nunca poderão ser determinados sem o cruzamento de variáveis.

Em contrapartida, existe a abordagem de desenvolvimento farmacêutico que utiliza os princípios e as ferramentas da *Quality by Design (QbD)*, sendo essa uma metodologia mais sistemática, que aplica um conhecimento criterioso prévio, estudos de delineamento experimental estratégicos e/ou estatísticos, avaliação de risco e uma gestão mais assertiva de conhecimento. Uma abordagem sistemática pode otimizar a obtenção de um produto com a qualidade desejada e auxiliar as agências reguladoras a compreender de modo mais eficiente as estratégias utilizadas pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de um produto (ICH, 2009). Além disso, propicia a obtenção de um processo produtivo mais assertivo, o que contribui para a qualidade e segurança dos produtos finais (CUNHA *et al.*, 2020). A Tabela 1 demonstra as principais diferenças entre a abordagem tradicional (*QbT*) e a abordagem *Quality by Design (QbD)*. Ressalta-se que a *QbD* será detalhada e discutida posteriormente neste trabalho.

Ainda, há a abordagem híbrida de desenvolvimento farmacêutico, a qual situa-se entre a tradicional e a *QbD*, que também pode levar à obtenção de um processo produtivo mais robusto e de um produto final com características otimizadas. Adota-se algumas ferramentas e elementos da *QbD* para pontos específicos do desenho experimental e para análises de risco, porém, não se aplicam a todas as etapas do desenvolvimento (ICH, 2009).

Tabela 1 – Aspectos comparativos entre as abordagens *QbT* e *QbD*

<b>Aspecto</b>	<b>Abordagem <i>QbT</i></b>	<b>Abordagem <i>QbD</i></b>
<b>Geral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empírica</li> <li>▪ Experimentos que alteram uma variável por vez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sistemática</li> <li>▪ Experimentos multivariados de modo a compreender o produto e o processo</li> </ul>



Aspecto	Abordagem <i>QbT</i>	Abordagem <i>QbD</i>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relaciona as características das matérias-primas e os parâmetros de processo aos <i>Atributos Críticos de Qualidade*</i> do produto</li> <li>▪ Estabelece um <i>Espaço de Desenho*</i></li> <li>▪ Uso de ferramentas otimizadas de delineamento experimental, de análise de risco e de controle em processo</li> </ul>
<b>Processo Produtivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fixo</li> <li>▪ Validação baseada em lotes iniciais de maior escala</li> <li>▪ Focado na reprodutibilidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ajustável de acordo com o <i>Espaço de Desenho*</i></li> <li>▪ Verificação contínua</li> <li>▪ Focado na robustez e em estratégias de controle</li> <li>▪ Uso de métodos estatísticos de controle em processo</li> </ul>
<b>Controle em processo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baseado em resultados de aprovação ou reprovação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Permite especificações mais amplas</li> <li>▪ Emprega testes de liberação de lote em tempo real</li> <li>▪ Rastreia operações do processo objetivando a melhoria contínua</li> </ul>
<b>Especificações do produto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Principal forma de controle da qualidade</li> <li>▪ Baseadas nos dados dos lotes disponíveis no momento do registro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apenas um integrante da ampla estratégia de controle da qualidade</li> <li>▪ Baseadas no <i>Perfil de Qualidade Alvo do Produto*</i> previamente estabelecido</li> </ul>

Aspecto	Abordagem <i>QbT</i>	Abordagem <i>QbD</i>
<b>Estratégias de controle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analisa os produtos intermediários e o produto final</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baseada na <i>Avaliação de Risco</i>* do produto e do processo, os quais são bem compreendidos</li> <li>▪ Possibilita análises de liberação de lote em tempo real ou análises mais simples do produto final</li> </ul>
<b>Gestão do Ciclo de Vida do Produto*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reativa</li> <li>▪ Baseada na resolução de problemas e em ações corretivas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baseada em ações preventivas</li> <li>▪ A melhoria contínua é propiciada</li> </ul>

\*Conceitos a serem discutidos posteriormente neste trabalho

Fonte: adaptada (2021) de ICH, 2009

#### 4.3 A ABORDAGEM QUALITY BY DESIGN (*QbD*)

A *QbD* é uma abordagem aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos que utiliza métodos de análise de risco e de delineamento experimental, com o objetivo de conhecer criteriosamente o produto que está sendo desenvolvido, bem como o seu processo produtivo, de modo a controlá-los assertivamente, evitando falhas. Visa fornecer um medicamento que esteja dentro do perfil de qualidade pretendido, sendo seguro e eficaz ao paciente (ICH, 2009). Ademais, é definida como uma abordagem sistemática que inicia com objetivos pré-definidos e enfatiza o conhecimento e entendimento dos produtos, processos e controles em processo, sendo baseada na ciência e no gerenciamento de risco da qualidade (BRASIL, 2019).

A *QbD*, seus conceitos, elementos e ferramentas foram primeiramente introduzidos no ano de 2009 pela *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, em seu Guia denominado *Pharmaceutical Development (Q8)*. Porém, a perspectiva da *QbD* não era disseminada pelos setores pertinentes das indústrias farmacêuticas brasileiras e nem pela área acadêmica até os últimos anos. Entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão associado ao Ministério da Saúde do Brasil, a qual regulamenta e fiscaliza as indústrias farmacêuticas deste país, no ano de 2016 passou

a ser membro regular da *ICH*, tendo que readequar suas diretrizes e normativas (BRASIL, 2018). Sendo assim, no ano de 2019, surgiram: a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301, que rege sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e a Instrução Normativa (IN) nº 47, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação, ambas da ANVISA (BRASIL, 2019), documentos os quais abordam aspectos relacionados ao Gerenciamento de Risco da Qualidade e a *Quality by Design*.

Esses conceitos até então não haviam sido preconizados em regulamentações oficiais brasileiras aplicadas ao desenvolvimento farmacêutico, gerando a necessidade de adequação das indústrias do ramo farmacêutico quanto a alguns procedimentos e fluxos internos. Além disso, nota-se que, recentemente, inúmeros artigos da literatura científica, no âmbito da tecnologia farmacêutica, têm aplicado a abordagem *QbD*, atingindo formulações otimizadas e resultados satisfatórios, os quais serão mencionados e discutidos adiante, como: PATIL *et al.* (2020); NASR *et al.* (2020); SONI *et al.* (2020); BADAWI *et al.* (2020); PALLAGI *et al.* (2018); SHAH *et al.* (2016); entre outros.

Embora a abordagem *QbD* seja relativamente recente na indústria farmacêutica, as agências reguladoras e a própria indústria farmacêutica reconhecem os benefícios de sua aplicação. Os custos e o tempo associados ao desenvolvimento de um medicamento e de seu processo produtivo são indicadores que podem ser melhorados, ou seja, reduzidos, com a adesão do *QbD* (GRANGEIA *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que é um elemento que integra o Sistema da Qualidade Farmacêutica, o qual indica que a concepção do produto seja alcançada por meio do projeto, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permita a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados (BRASIL, 2019). Além disso, a *QbD* também faz parte do Ciclo de Vida do Produto, conceito trazido às normativas brasileiras através do lançamento da IN nº 47 de 2019 da ANVISA, que compreende todas as fases da vida útil de um produto, equipamento ou instalação, desde o desenvolvimento inicial até a descontinuação do uso. Destaca-se que, de acordo com a RDC nº 301 de 2019 da ANVISA, o conhecimento de produtos e processos deve ser gerenciado em todas as etapas do

Ciclo de Vida, o que também compõe o Sistema de Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos.

Complementarmente aos conceitos supramencionados, é relevante definir o que é Qualidade, considerando que a *QbD* está diretamente relacionada a essa concepção. Conforme o Guia Q8 da *ICH* (2009), Qualidade é a adequação de um fármaco ou de um medicamento ao uso pretendido, incluindo atributos como identificação, potência e pureza. Adicionalmente, as informações obtidas durante o desenvolvimento farmacêutico, inclusive aquelas provenientes de experimentos que geraram resultados inesperados ou inapropriados, podem servir como base para o Gerenciamento de Risco da Qualidade (*ICH*, 2009).

É importante reconhecer que a Qualidade não deve ser apenas avaliada no produto final, e sim que deve ser introduzida e prevista desde o planejamento e delineamento do produto (*ICH*, 2009). Logo, de acordo com a perspectiva da *QbD*, a qualidade deve ser incluída já durante o desenvolvimento do produto e de seu respectivo processo produtivo, corroborando com a abordagem tradicional de *Quality by Testing (QbT)*, na qual a qualidade é principalmente analisada no produto final (*GRANGEIA et al.*, 2020). Em conformidade, segundo *XU et al.* (2012), a *QbD* aplicada ao desenvolvimento farmacêutico enfatiza que a qualidade deve ser integrada no delineamento e na produção do medicamento, ao invés de ser testada. Para isso, se faz necessária a aplicação de metodologias científicas de melhoria da qualidade na fase de desenvolvimento.

Ademais, os aspectos relacionados ao IFA, aos excipientes, aos materiais de acondicionamento e embalagem e ao processo produtivo, os quais são críticos à qualidade do produto, devem ser estabelecidos e estratégias de controle devem ser justificadas. Considera-se que os atributos críticos de formulação e parâmetros de processo são comumente identificados por meio de uma avaliação da extensão em que suas variações podem ter impacto na qualidade do produto, conduzindo-se estudos de delineamento experimental, a manipulação e caracterização das formulações e a análise dos resultados obtidos (*ICH*, 2009).

#### **4.3.1 As vantagens da abordagem *Quality by Design (QbD)* no desenvolvimento farmacêutico**

VITORINO *et al.* (2020) traz que, no desenvolvimento farmacêutico, metodologias que visam “acertar na primeira vez” devem ser preconizadas e que, portanto, a *QbD* está sendo cada vez mais utilizada, considerando que é uma abordagem sistemática, baseada na ciência e no risco e que objetiva delinear medicamentos que cumpram com as características de qualidade desejadas. Salienta-se que a *QbD* é vista como vantajosa por otimizar processos e por conduzir ao desenvolvimento de uma formulação mais eficiente e mais estável (SREEHARSHA *et al.*, 2020).

Além disso, a aplicação da *QbD* proporciona o conhecimento e o controle do processo de fabricação, evitando imprevistos, pois preconiza o gerenciamento dos potenciais riscos que podem impactar nas características do produto final, tendo em vista que a qualidade deve ser garantida desde a produção. Dentro dessa abordagem, é requerida a determinação prévia do perfil do produto alvo considerando as necessidades do paciente. Nesse sentido, a *QbD* estabelece os parâmetros que garantem a qualidade do produto final, os quais devem ser criteriosamente identificados durante o desenvolvimento farmacotécnico. Dessa maneira, proporciona-se a obtenção de produtos farmacêuticos seguros e de alta qualidade (CUNHA *et al.*, 2020).

SREEHARSHA *et al.* (2020) mencionam que essa abordagem pode reduzir os custos de desenvolvimento do produto, uma vez que o delineamento racional geralmente requer um menor número de experimentos a serem realizados. Além disso, diminui o tempo para chegada do produto ao mercado e estabelece metodologias de controle lógicas, com maior eficiência. Ademais, destaca-se que a aplicação da *QbD* pode propiciar que o controle de qualidade seja realizado em tempo real, no momento da produção, levando a uma redução da necessidade de testes no produto final, o que pode ser interessante para as indústrias farmacêuticas (ICH, 2009).

Complementarmente, de acordo com PALLAGI *et al.* (2018), o desenvolvimento inicial baseado em *QbD* aproxima os resultados científicos obtidos experimentalmente dos requisitos práticos, facilitando o escalonamento para o lote industrial e a transferência do produto para o mercado. Além disso, é vista como uma tendência

atual na área da tecnologia farmacêutica devido aos seus benefícios e ao reconhecimento e estímulo por parte dos órgãos regulatórios.

A ICH (2009) reconhece os benefícios da abordagem *QbD* no âmbito das agências reguladoras, sendo eles: decisões regulatórias baseadas no risco e a redução da necessidade de submissões de pós-registros por parte das Indústrias Farmacêuticas, considerando o estabelecimento prévio do Espaço de Desenho. Em conformidade, de acordo com CUNHA *et al.* (2020), a *QbD* é aprovada pelas agências regulatórias mais influentes globalmente, como o FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos e a EMA (*European Medicines Agency*) da União Europeia. Atualmente, também é recomendada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) do Brasil.

#### **4.3.2 Elementos da *Quality by Design (QbD)*, ferramentas associadas e exemplos da literatura científica aplicados ao desenvolvimento farmacêutico**

Os elementos a serem determinados e avaliados em uma abordagem de desenvolvimento *QbD* são nove, os quais estão mencionados e elucidados adiante. Salienta-se que esses elementos auxiliam em uma compreensão mais sistemática e mais aprimorada do produto e do processo em desenvolvimento, porém, não são, estritamente, requisitos regulatórios (ICH, 2009; PALLAGI *et al.*, 2018; CUNHA *et al.*, 2020; BRASIL, 2019).

Tendo em vista que os termos da *QbD* são mencionados nos Guias da ICH e na literatura científica internacional em inglês, a Tabela 2 abaixo demonstra o termo original dessa abordagem e a sua tradução para o português. Ademais, as siglas em ambos os idiomas também se encontram nesta Tabela. No presente trabalho, os elementos da *QbD* serão mencionados em português, de maneira a facilitar a sua compreensão.

Tabela 2 – Termos e abreviaturas da *QbD* nos idiomas inglês e português

<b>Termo em inglês</b>	<b>Sigla em inglês</b>	<b>Termo em português</b>	<b>Sigla em português</b>
Quality Target	QTPP	Perfil de Qualidade	PQAP
Product Profile		Alvo do Produto	

<b>Termo em inglês</b>	<b>Sigla em inglês</b>	<b>Termo em português</b>	<b>Sigla em português</b>
<i>Critical Quality Attributes</i>	CQA	Atributos Críticos de Qualidade	ACQ
<i>Critical Material Attributes</i>	CMA	Atributos Críticos de Materiais	ACM
<i>Critical Process Parameters</i>	CPP	Parâmetros Críticos de Processo	PCP
Risk Assessment	RA	Avaliação de Risco	AR
<i>Design of Experiment</i>	DoE	Delineamento Experimental	DE
<i>Design Space</i>	DS	Espaço de Desenho	ED
<i>Control Strategy</i>	CS	Estratégia de Controle	EC
<i>Product Lifecycle Management and Continual Improvement</i>	<i>PLM and CI</i>	Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto e Melhoria Contínua	GCVP e MC

Fonte: elaborada pelo próprio autor (2021)

Baseada nas denominações contidas em ICH, 2009; CUNHA *et al.*, 2020; PALLAGI *et al.*, 2018; BRASIL, 2019

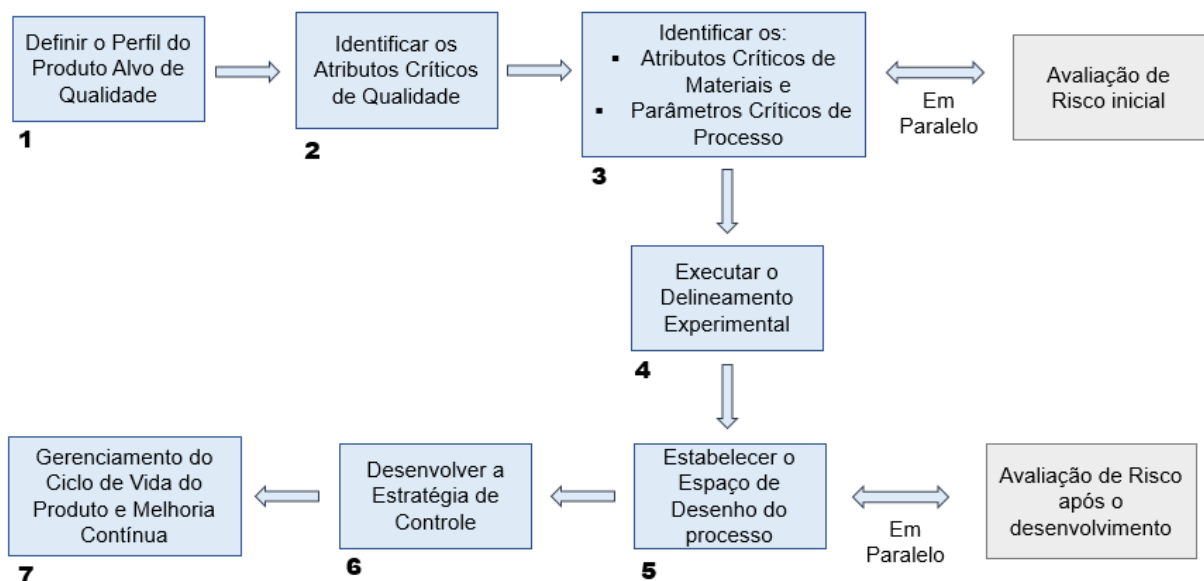
Em uma abordagem *QbD*, o primeiro passo compreende a determinação do (1) Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP), o qual consiste em um levantamento das características de qualidade do produto a serem atingidas. Em seguida, sugere-se a seleção dos (2) Atributos Críticos de Qualidade (ACQ), que são as propriedades essenciais à qualidade do produto. Adiante, paralelamente à proposição da formulação e do processo produtivo, é importante mapear os (3) Atributos Críticos de Materiais (ACM), assim como os (4) Parâmetros Críticos de Processo (PCP), o que se baseia na identificação dos parâmetros e/ou características que podem interferir no desempenho do produto e do processo produtivo. Geralmente, a identificação dos PCP e dos ACM é realizada por meio da (5) Avaliação de Risco (AR), a qual é

conduzida pelo uso de ferramentas adequadas (ICH, 2009; PALLAGI *et al.*, 2018; CUNHA *et al.*, 2020).

Após a definição dos elementos abordados acima, a próxima etapa consiste na execução do (6) Delineamento Experimental (DE), com embasamento nos principais fatores de risco previamente identificados. Destaca-se que o DE geralmente segue modelos estatísticos e que permitam a identificação do (7) Espaço de Desenho (ED) do processo e do produto, relacionado à margem de variação que pode ser utilizada mantendo-se a qualidade. Além disso, é necessário definir a (8) Estratégia de Controle (EC), de modo a assegurar que o processo produtivo está operando dentro do esperado e que o produto mantém a qualidade pretendida. Por fim, quando o produto já foi concebido, realiza-se o (9) Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto (GCVP) com a avaliação das possibilidades de Melhoria Contínua (MC) (ICH, 2009; PALLAGI *et al.*, 2018; CUNHA *et al.*, 2020).

Em suma, a definição dos elementos da abordagem *QbD* visa guiar o desenvolvimento de um produto farmacêutico, garantindo a qualidade desde a sua concepção (ICH, 2009). Complementarmente, propõe-se um fluxograma para aplicação da *QbD*, o qual está representado na Figura 1 a seguir.

Figura 1 – Etapas gerais para aplicação da abordagem *QbD* no desenvolvimento farmacêutico



Fonte: elaborada pelo próprio autor (2021)

Uma discussão abordando os conceitos e os métodos utilizados acerca de cada um dos nove elementos supramencionados referentes à abordagem *QbD* está



estruturada em subtópicos, os quais seguem abaixo. Além disso, com o intuito de complementar e de elucidar esses elementos, exemplos de aplicação contidos em literatura também estão apresentados.

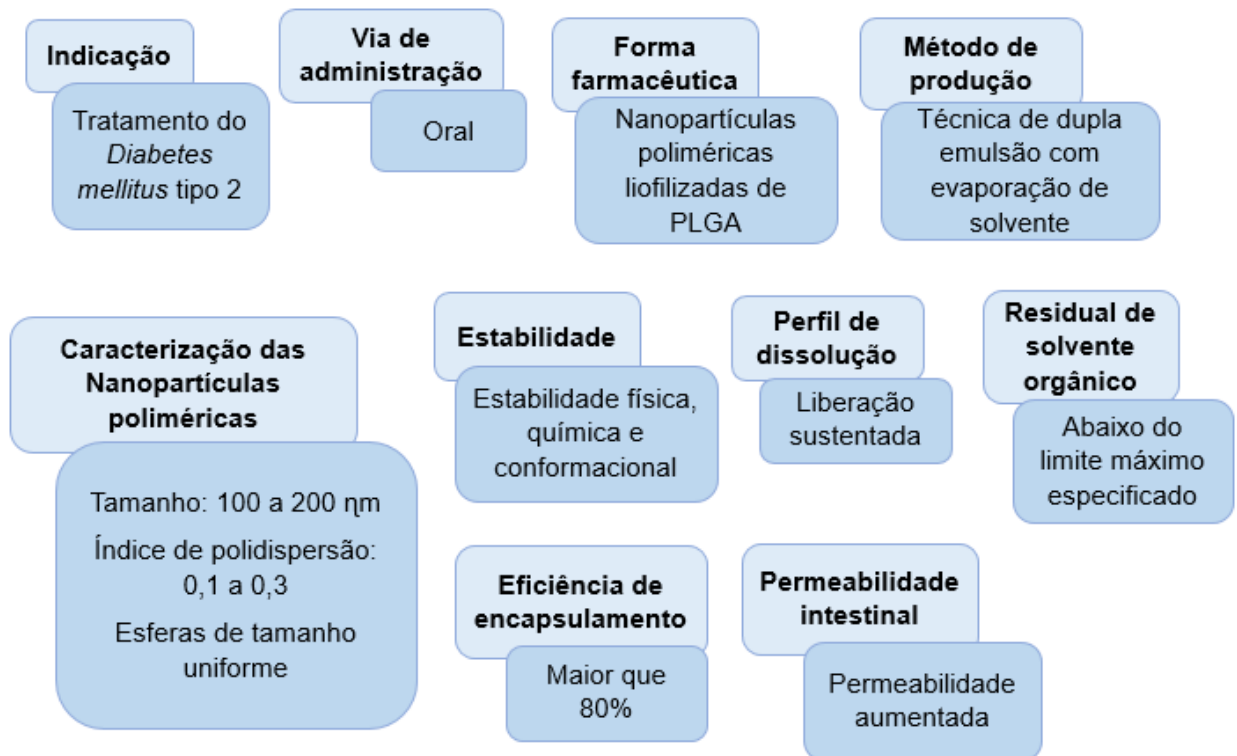
#### **4.3.2.1 Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP)**

O Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP) é definido como um levantamento das características de qualidade ideais do produto a serem alcançadas, de maneira a garantir a qualidade desejada, considerando a segurança e a eficácia do medicamento. O PQAP é apontado como a base e a referência inicial para o desenvolvimento e delineamento experimental do produto. Para sua determinação, deve-se considerar diversos aspectos: a indicação clínica e a dose do fármaco; a forma farmacêutica; o mecanismo de liberação do fármaco; a via de administração; o perfil farmacocinético; as especificações de qualidade, como: pureza, estabilidade e esterilidade; o material de acondicionamento e embalagem; dentre outros atributos que variam de acordo com a forma farmacêutica e com a tecnologia do medicamento (ICH, 2009; PALLAGI *et al.*, 2018).

O PQAP é a etapa preliminar para aplicação da abordagem *QbD* e constitui as características de qualidade que a formulação deve possuir para atender aos atributos de qualidade desejados para o produto. Além disso, a sua análise orienta o formulador a estabelecer estratégias para atingir o protótipo pretendido, com foco e eficiência. A definição do PQAP é vista por alguns autores como o passo mais importante na técnica de *QbD* (SHAH *et al.*, 2016; PATIL *et al.*, 2020).

PALLAGI *et al.* (2018) aplicaram a abordagem *QbD* para o desenvolvimento de uma formulação otimizada destinada à administração oral de nanopartículas poliméricas de poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (abreviado como PLGA) liofilizadas, contendo o peptídeo liraglutida, um análogo de GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), fármaco utilizado principalmente no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2. Para tal, definiram o PQAP, conforme pode-se observar na Figura 2, o qual inclui aspectos relacionados à indicação do fármaco; à via de administração; à forma farmacêutica; ao método de produção; à caracterização das nanopartículas; à eficiência de encapsulamento da liraglutida na nanopartícula polimérica; à estabilidade; ao perfil de dissolução; ao residual de solvente orgânico; e à permeabilidade intestinal (PALLAGI *et al.*, 2018).

Figura 2 – Definição do Perfil de Qualidade Alvo do Produto para as nanopartículas poliméricas de PLGA carreadoras de liraglutida por PALLAGI *et al.* (2018)



Fonte: adaptada (2021) de PALLAGI *et al.*, 2018

Adicionalmente ao exemplo de PQAP acima mencionado, SHAH *et al.* (2016) desenvolveram um carreador lipídico nanoestruturado contendo venlafaxina, fármaco antidepressivo, para administração intranasal. A Tabela 3 a seguir demonstra alguns dos principais elementos estabelecidos para o PQAP em relação à formulação proposta, bem como as justificativas para sua escolha. Pode-se observar que as recomendações da ICH (2009) para determinação do PQAP são adotadas, assim como no exemplo anterior.

Tabela 3 – Perfil de Qualidade Alvo do Produto para carreador lipídico nanoestruturado contendo venlafaxina por SHAH *et al.* (2016)

Elementos do PQAP	Alvo	Justificativa
Forma farmacêutica	Carreador coloidal para liberação do fármaco	Liberação no cérebro; maior capacidade de contornar o Sistema Retículo Endotelial; aumento do tempo de permanência no tecido alvo

<b>Elementos do PQAP</b>	<b>Alvo</b>	<b>Justificativa</b>
Tecnologia da forma farmacêutica	Carreador lipídico nanoestruturado	Fornecimento de caráter lipofílico a fármaco hidrofílico; otimização da permeação cerebral; liberação sustentada; menor migração do fármaco da nanoestrutura [...]
Atributos de qualidade do produto	Homogeneidade	A ausência de separação de fases e de agregação indica estabilidade físico-química
	%EE*	O maior possível, pois, indica alta quantidade de fármaco aprisionado à nanoestrutura; máxima liberação do fármaco da matriz lipídica [...]
	Tamanho	O menor possível, pois, quanto menor o tamanho da nanoestrutura, maior a quantidade que conseguirá atingir o cérebro através da região olfatória
	PDI*	O menor possível, pois, quanto menor o PDI*, mais uniforme é a distribuição do tamanho das partículas [...]

\*%EE: eficiência de encapsulamento; \*PDI: índice de polidispersão

Fonte: adaptada (2021) de SHAH *et al.*, 2016

#### **4.3.2.2 Atributos Críticos de Qualidade (ACQ)**

Conforme a ICH (2009), os Atributos Críticos de Qualidade (ACQ), são propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas que devem estar dentro de um limite, faixa ou distribuição aprovados para garantir a qualidade desejada do produto, confluindo com o conceito abordado na IN nº 47 da ANVISA (2019). Geralmente, os ACQ estão associados ao IFA, aos excipientes, aos produtos intermediários e ao produto final (ICH, 2009). São fatores que têm influência crítica sobre o *Quality Target Product Profile (QTPP)*, estando relacionados com segurança, eficácia ou qualidade (PALLAGI *et al.*, 2018). Adicionalmente, de acordo com GRANGEIA *et al.* (2020), na fase de Pesquisa e Desenvolvimento, deve ser

considerada uma previsão quantitativa dos impactos nos ACQ provenientes dos atributos de formulação e dos parâmetros de processo.

Por exemplo, os ACQ de formas farmacêuticas sólidas destinadas à administração oral são, geralmente, propriedades que afetam a liberação do fármaco, a sua estabilidade, a sua pureza e a sua potência. Desintegração e dissolução são identificadas como ACQ para formas farmacêuticas sólidas orais, tendo em vista que interferem na liberação do fármaco e, conseqüentemente, na sua disponibilidade para absorção e para exercer o efeito farmacológico. Por outro lado, ACQ de outras formas farmacêuticas podem incluir aspectos mais específicos, como propriedades aerodinâmicas para produtos inaladores; esterilidade para medicamentos parenterais; ou adesão para adesivos transdérmicos. Além disso, podem incluir tamanho de partícula e densidade do IFA, das matérias-primas e dos produtos intermediários (ICH, 2009; GRANGEIA *et al.*, 2020).

Ressalta-se que a lista de potenciais ACQ pode ser modificada quando a formulação e o processo produtivo são selecionados e conforme o conhecimento sobre o produto e o processo aumentam. Atributos Críticos de Qualidade relevantes podem ser identificados pela interação entre uma análise de risco e os resultados dos experimentos, os quais indicam o quanto a extensão de suas variações podem gerar impacto na qualidade do produto. Ressalta-se que a avaliação dos Atributos Críticos de Materiais (ACM) e dos Parâmetros Críticos de Processo (PCP) é importante para determinação dos ACQ (ICH, 2009; SREEHARSHA *et al.*, 2020).

PATIL *et al.* (2020) aplicaram a *QbD* para o desenvolvimento e a caracterização de um carreador lipídico nanoestruturado contendo azitromicina para liberação sustentada, fármaco antibiótico da classe dos macrolídeos utilizado para o tratamento de diversas doenças causadas por bactérias, dentre elas àquelas que afetam o trato respiratório, como a tuberculose. Para esse fim, com a aplicação da ferramenta *Box-Behnken Design (BBD)*, a qual realiza o cruzamento de variáveis independentes ( $x$ ) e dependentes ( $y$ ), bem como a visualização da influência de  $x$  em  $y$ , foi possível a determinação dos Atributos Críticos de Qualidade sendo eles: o tamanho nanométrico da partícula, o índice de polidispersão e a eficiência de encapsulamento do fármaco na nanoestrutura. Pode-se observar que tais ACQ selecionados apresentam influência direta na eficácia da formulação, uma vez que interferem na absorção e, conseqüentemente, na biodisponibilidade e no efeito farmacológico.

Conforme exemplo abordado no subtópico anterior deste trabalho, PALLAGI *et al.* (2018) desenvolveram nanopartículas poliméricas de PLGA contendo liraglutida aplicando os princípios da *QbD*. Os ACQ selecionados foram: tamanho de partícula, potencial zeta, índice de polidispersão, eficiência de encapsulamento e quantidade fármaco carregado. A determinação dos ACQ foi possível devido à execução de uma análise de risco por meio do Diagrama de Ishikawa, também conhecido como Espinha de Peixe, ferramenta que permite visualizar os potenciais PCP e ACM que podem afetar o desempenho da formulação, selecionando-se como ACQ os atributos de qualidade mais relevantes.

#### **4.3.2.3 Atributos Críticos de Materiais (ACM)**

Atributos Críticos de Materiais (ACM) são propriedades dos excipientes, do fármaco ou de quaisquer matérias-primas utilizadas para obtenção do produto que devem estar dentro de limites adequados e estabelecidos, de modo a garantir a qualidade. Mais especificamente, os ACM se referem a propriedades físicas, químicas, biológicas e/ou microbiológicas das matérias-primas que devem ser controladas. A sua identificação deve ser baseada no conhecimento prévio, através de investigações e de dados relevantes da literatura. Portanto, os ACM constituem um elemento da abordagem *Quality by Design* que deve ser avaliado durante o desenvolvimento de um produto farmacêutico (CUNHA *et al.*, 2020; PALLAGI *et al.*, 2018).

Neste momento, é importante salientar a diferença entre os Atributos Críticos de Materiais e os Atributos Críticos de Qualidade: os ACM estão relacionados às características específicas que as matérias-primas devem atender para assegurar a obtenção do produto com a qualidade esperada, enquanto que os ACQ referem-se às propriedades que o produto final deve possuir para ter o desempenho desejado. Além disso, vale ressaltar que a análise dos Atributos Críticos de Materiais geralmente ocorre em conjunto com a análise dos Parâmetros Críticos de Processo, nas etapas iniciais dos estudos de desenvolvimento, através de ferramentas de Avaliação de Risco, como o Diagrama de Ishikawa, comumente empregado na literatura científica que faz o uso da *Quality by Design*. Inclusive, alguns autores reportam a relevância de se desenvolver um Espaço de Desenho baseado nos ACM e nos PCP, tendo em vista que mudança em algum desses acarreta, conseqüentemente, a mudança do outro (CUNHA *et al.*, 2020; PALLAGI *et al.*, 2018; GRANGEIA *et al.*, 2020).

PALLAGI *et al.* (2018) utilizaram a abordagem *Quality by Design* para o desenvolvimento de nanopartículas de PLGA contendo o peptídeo liraglutida, conforme já mencionado em exemplos anteriores. Sendo assim, na Avaliação de Risco inicial, selecionaram os Atributos Críticos de Materiais, sendo eles: o tipo e a concentração de polímero; a concentração do fármaco; o tipo e a concentração de estabilizante; o tipo de solvente orgânico; a proporção de água e óleo na emulsão; o tipo e a concentração de crioprotetor. Além disso, através da ferramenta qualitativa Matriz de Estimativa de Risco, classificaram cada ACM em três níveis (alto, médio e baixo) conforme o risco associado a cada Atributo Crítico de Qualidade pré-estabelecido, dentre eles: o tamanho de partícula; o índice de polidispersão e o potencial zeta. Os resultados parciais podem ser observados na Figura 3 localizada abaixo, na qual a cor vermelha representa um risco alto; a cor amarela representa um risco médio; e a cor verde representa um risco baixo para o ACM em relação a cada ACQ.

Figura 3 – Avaliação de Risco dos ACM em relação aos ACQ na produção de nanopartículas de PLGA contendo Liraglutida por PALLAGI *et al.* (2018)

Processo	Evaporação do solvente na dupla emulsão							Liofilização		
	CMA	Tipo de polímero	[Polímero]	[Fármaco]	Tipo de estabilizante	[Estabilizante]	Tipo de solvente orgânico	Proporção água/óleo	Tipo de crioprotetor	[crioprotetor]
CQAs										
Tamanho de partícula										
PDI										
Potencial zeta										

PDI: índice de polidispersão

Fonte: adaptada (2021) de PALLAGI *et al.*, 2018

PATEL, SHELAT e LALWANI (2017) desenvolveram prolipossomas de lopinavir com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade oral desse fármaco. Para tal, fizeram o uso de elementos da *Quality by Design* e, em estudos preliminares, realizaram uma Avaliação de Risco com o intuito de identificar os ACM e os PCP que poderiam afetar os ACQ do produto. Um Diagrama de Ishikawa foi então construído para o mapeamento inicial de potenciais fatores de risco associados à formulação e, após, foi aplicada a ferramenta Matriz de Estimativa de Risco para a classificação dos

riscos (em alto, médio e baixo) dos potenciais ACM em relação aos ACQ, de maneira semelhante ao exemplo discutido anteriormente. Após, conduziu-se um Estudo de Triagem Fatorial variando-se diversos parâmetros, dentre eles: a proporção lipídio:fármaco, a qual foi testada em três proporções diferentes; os tipos de carreadores, sendo empregados quatro carreadores distintos; e a quantidade de carreador, que foi variada em dois níveis. Após a manipulação das formulações, avaliou-se o impacto das variações propostas nos Atributos Críticos de Qualidade estabelecidos, como o tamanho da vesícula e a eficiência de aprisionamento do fármaco na nanoestrutura. Por meio da análise dos dados obtidos, a proporção lipídio:fármaco e a quantidade de carreador foram classificadas como os principais Atributos Críticos de Materiais pois foram as variáveis que impactaram de modo mais significativo nos Atributos Críticos de Qualidade, sendo posteriormente otimizados através do estudo de Delineamento do Composto Central, o qual, inclusive, está abordado posteriormente neste trabalho, no item que trata sobre Delineamento Experimental (DE).

#### **4.3.2.4 Parâmetros Críticos de Processo (PCP)**

Parâmetros Críticos do Processo (PCP) são aqueles cuja variabilidade tem impacto em algum Atributo Crítico de Qualidade e, portanto, devem ser monitorados ou controlados, de modo a garantir que o processo gere um produto com a qualidade desejada (BRASIL, 2019), convergindo com a definição abordada pela *ICH* (2009). De forma mais sucinta, os PCP são parâmetros de processo cuja variabilidade impacta, de maneira crítica, no desempenho do produto desejado. Os PCP em conjunto com os ACM estão relacionados à escolha da formulação e do processo produtivo, sendo que suas seleções são baseadas em conhecimentos prévios, em experimentos práticos anteriores e em dados relevantes contidos na literatura. Destaca-se que modelos matemáticos aptos a relacionar ACM e PCP são ferramentas que podem proporcionar um nível mais alto de controle na fabricação industrial (PALLAGI *et al.*, 2018; GRANGEIA *et al.*, 2020).

Os parâmetros de processo e os atributos de materiais devem ser considerados para realização da análise de risco, próximo elemento a ser discutido neste trabalho. Para identificar quais os Parâmetros Críticos de Processo, em outros termos, àqueles que influenciam nos Atributos Críticos de Qualidade, se faz necessário um estudo aprofundado. Para tal, pode-se realizar delineamentos experimentais seguidos de sua

execução e avaliação dos resultados, com o intuito de determinar a relevância de cada variável individual na qualidade do produto obtido, além de determinar potenciais interações entre variáveis (ICH, 2009).

SHAH *et al.* (2016), desenvolveram carreador lipídico nanoestruturado contendo venlafaxina para administração intranasal, conforme já referido em exemplo anterior. Para identificar os PCP, utilizaram a ferramenta de análise de risco *Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)*, em português: Análise do Modo de Falha e Efeitos. A *FMEA* proporciona uma estimativa quantitativa do grau de risco associado às variáveis de processo selecionadas, além da identificação de falhas que podem ocorrer nesses processos e suas consequências para o produto. O risco relativo de cada variável de processo foi ranqueado de acordo com o *número de prioridade de risco (Risk Priority Number, abreviado como RPN)*, que é dado por meio do produto dos valores atribuídos, em uma escala de 1 a 5, a “S”, “O” e “D” que correspondem, respectivamente: a severidade da falha (“S”); a probabilidade de ocorrência da falha (“O”); e a detectabilidade da falha (“D”). Considerando-se que: quando maior a severidade da falha, maior o valor atribuído para “S”; quanto maior a probabilidade de ocorrência da falha, maior o valor atribuído para “O”; e quanto mais difícil de detectar a falha, maior o valor atribuído para “D”. O *RPN* obtido, então, é diretamente proporcional ao grau de risco associado à variável do processo. A Tabela 4 demonstra as variáveis selecionadas por SHAH *et al.* (2016) e o *RPN* obtido para cada uma delas, sendo que àquelas com maior *RPN* foram consideradas como Parâmetros Críticos de Processo e posteriormente aplicadas no delineamento experimental para otimização da formulação.

Tabela 4 – Análise de Risco pelo Método *FMEA* no desenvolvimento de carreador lipídico nanoestruturado contendo venlafaxina por SHAH *et al.* (2016)

<b>Parâmetro de processo</b>	<b>Modo de falha</b>	<b>Efeito da falha</b>	<b>S</b>	<b>Origem da falha</b>	<b>O</b>	<b>Modo de detectar</b>	<b>D</b>	<b>RPN</b>
Miscibilidade lipídios sólidos e líquidos	Proporção inadequada entre os lipídios	Migração do fármaco para fase externa	5	Quantidade inadequada de lipídios [...]	2	DSC* [...]	2	20
Proporção fármaco: lipídios totais	Quantidade inadequada de lipídio líquido	%EE* insuficiente; baixa estabilidade	5	Baixa quantidade de lipídio líquido	5	%EE*	2	50



Parâmetro de processo	Modo de falha	Efeito da falha	S	Origem da falha	O	Modo de detectar	D	RPN
Concentração de surfactante	Concentração inadequada	Tamanho, PDI* e %EE* inadequados	5	Baixa concentração de surfactante	5	Tamanho, PDI* e %EE* inadequados	2	50
Equipamento (RPM e tempo)	Homogeneização inadequada	%EE* e PDI* inapropriados [...]	4	Homogeneização inadequada	4	%EE* e PDI* [...]	2	32

\*PDI: índice de polidispersão; %EE: eficiência de encapsulamento; DSC: calorimetria exploratória diferencial

Fonte: adaptada (2021) de SHAH *et al.*, 2016

Conforme pode-se visualizar na Tabela 4, os parâmetros de processo que obtiverem maior *RPN*, igual a 50 para ambos, foram: a proporção de fármaco e de lipídios totais na formulação e a concentração de surfactante, sendo esses então classificados como Parâmetros Críticos de Processo. Posteriormente, esses PCP foram empregados em estudos de delineamento fatorial de modelo 3<sup>2</sup> como variáveis independentes (SHAH *et al.*, 2016).

#### 4.3.2.5 Avaliação de Risco (AR)

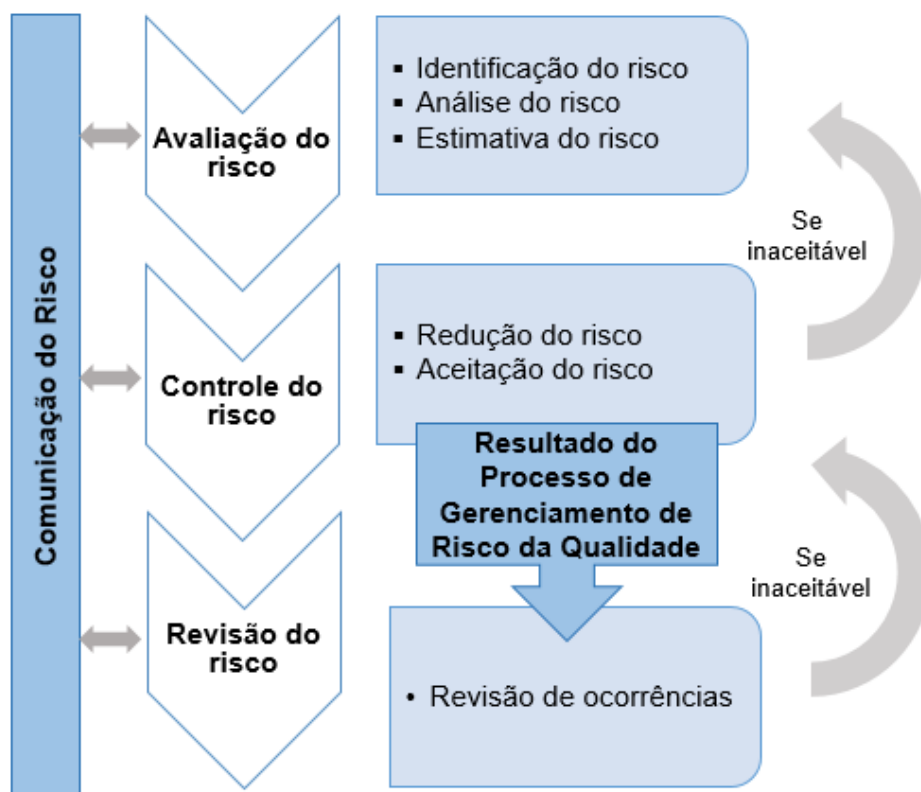
Risco é comumente definido como a combinação entre a probabilidade de ocorrência de um dano ou de uma falha e de sua gravidade. Na área farmacêutica, a proteção do paciente ou do consumidor por meio de estratégias de Gerenciamento de Risco da Qualidade deve ser considerada de importância primordial. Para compreender as definições e conceitos associados à Avaliação de Risco, se faz necessário o entendimento do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade, abordado pela *ICH* em seus Guias mundialmente reconhecidos e pela ANVISA em suas Resoluções e Instruções Normativas pertinentes ao tema. Sendo assim, a presente discussão iniciará com uma abordagem sobre o Gerenciamento de Risco da Qualidade e, após, será explorada a Avaliação de Risco, especificamente (*ICH*, 2005; BRASIL, 2019).

De acordo com o proposto pela *ICH* (2005) em seu Guia *Quality Risk Management* (Q9), uma aplicação eficiente de Gerenciamento de Risco da Qualidade pode garantir a concepção de um medicamento de alta qualidade, sendo possível a identificação e o controle de eventuais adversidades que podem surgir durante o processo de desenvolvimento farmacêutico. Complementarmente, a RDC nº 301 da

ANVISA (2019) aborda que, para atingir a qualidade de forma confiável deve haver um Sistema de Qualidade Farmacêutica abrangente e implementado, o qual incorpore o Gerenciamento de Risco da Qualidade. Além disso, essa mesma Resolução preconiza que o Sistema de Qualidade Farmacêutica se estenda ao estágio de desenvolvimento farmacêutico, de maneira a facilitar a inovação e a melhoria contínua (BRASIL, 2019).

O Gerenciamento de Risco da Qualidade é um processo sistemático que engloba a Avaliação, o Controle, a Revisão e a Comunicação de Riscos, com o intuito de assegurar a qualidade do medicamento ao longo de Seu Ciclo de Vida, conforme está ilustrado na Figura 4 a seguir. Ressalta-se que há dois princípios fundamentais no processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade: (1) a Avaliação de Risco deve ser baseada em conhecimentos científicos e vincular-se à proteção do paciente; (2) o seu nível de formalidade e de documentação deve ser proporcional ao nível do risco identificado. Além disso, vale destacar que, segundo a IN nº 47 da ANVISA (2019), a *Quality by Design*, além de ser suportada pela ciência, é baseada no Gerenciamento de Risco da Qualidade (ICH, 2005; BRASIL, 2019).

Figura 4 – Visão geral do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade

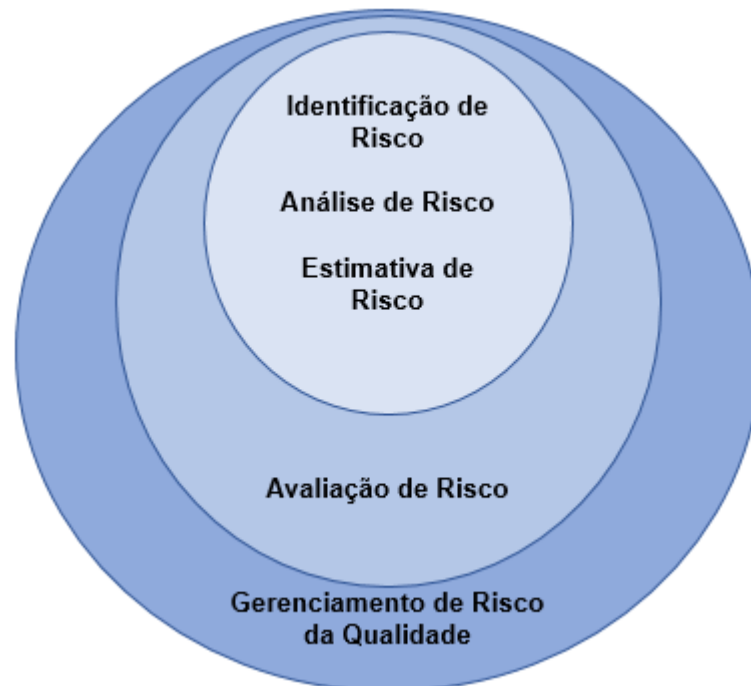


Sugere-se adotar quatro etapas para iniciar e planejar o Gerenciamento de Risco da Qualidade. São elas: (1) definir o problema, incluindo suposições pertinentes para identificar o potencial do risco; (2) reunir informações ou dados sobre o perigo potencial, dano ou impacto à saúde humana; (3) nomear um líder e definir os recursos necessários; (4) montar um cronograma e especificar resultados e níveis apropriados para tomada de decisão (ICH, 2005).

Conforme supramencionado, o Gerenciamento de Risco da Qualidade é um integrante do desenvolvimento farmacêutico através da abordagem *Quality by Design*. Todavia, é relevante salientar que esse processo não é restrito somente à etapa de desenvolvimento, e sim que é aplicável, na esfera da Indústria Farmacêutica, também: (1) à documentação integrada da gestão da qualidade, no âmbito de treinamentos, inspeções e revisões periódicas, por exemplo; (2) a operações regulatórias, como auditorias; (3) a equipamentos, instalações e utilidades, através de qualificação, calibração, metodologias de limpeza e dentre outros; (4) ao gerenciamento de materiais, como a compra de matérias-primas e a logística de distribuição; (5) ao setor Produção, na amostragem e no planejamento dos processos, por exemplo; (6) ao Laboratório de Controle de Qualidade e aos Estudos de Estabilidade, como no manejo de resultados fora das especificações e períodos de reteste; e (7) à embalagem e rotulagem, na seleção do material e do desenho da embalagem, por exemplo (ICH, 2005).

A Avaliação de Risco (AR), é um componente do Gerenciamento de Risco da Qualidade, como pode ser observado na ilustração da Figura 5, e aplica-se diretamente à etapa de desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Portanto, será definida a seguir.

Figura 5 – Gerenciamento de Risco da Qualidade e Avaliação de Risco e seus integrantes



Fonte: elaborada pelo próprio autor (2021)

A AR consiste na identificação de perigos e na análise e estimativa dos riscos associados dada a exposição a esses perigos. Quando o risco está bem definido, uma ferramenta de gestão de risco adequada pode ser selecionada. Com o intuito de auxiliar na identificação de riscos recomenda-se que sejam feitas as três seguintes perguntas básicas: (1) *O que pode dar errado?* (2) *Qual é a probabilidade de dar errado?* (3) *Quais são as consequências (gravidade) de dar errado?* (ICH, 2005).

Os elementos que compõem a AR, que constam no Guia *Quality Risk Management (Q9)* da ICH (2005), referência primária utilizada pelos artigos científicos e por Normativas Brasileiras acerca do tema, são: a Identificação do Risco, a Análise do Risco e a Estimativa do Risco, conforme mostrado nas Figuras 4 e 5 apresentadas anteriormente. De maneira a compreendê-los, construiu-se a Tabela 5 situada adiante, na qual podem ser visualizados os termos originais em inglês (ICH, 2005), a tradução proposta e suas respectivas definições.

Tabela 5 – Elementos que compõem a Avaliação de Risco e suas respectivas definições

<b>Termo em inglês (ICH, 2005)</b>	<b>Proposta de tradução para o português</b>	<b>Definição (ICH, 2005)</b>
<i>Risk Identification</i>	Identificação de Risco	Uso sistemático de informações para identificar perigos relacionados ao problema descrito; essas informações podem incluir: dados de históricos, estudos teóricos, opiniões e preocupações dos <i>stakeholders</i> *.
<i>Risk analysis</i>	Análise de Risco	Processo qualitativo ou quantitativo de interligar a probabilidade de ocorrência dos perigos com as consequências e/ou gravidade dos danos associados.
<i>Risk evaluation</i>	Estimativa de Risco	Tentativa de mensurar o risco previamente identificado e analisado; considera-se a força das evidências obtidas em relação ao que pode dar errado, a probabilidade de dar errado e as consequências de dar errado.

\**Stakeholders*: Qualquer indivíduo, grupo ou organização que pode afetar, ser afetado ou se julgar afetado por um risco. Os principais *Stakeholders* são o paciente, o profissional de saúde, a autoridade reguladora e a indústria (ICH, 2005).

Fonte: elaborada pelo próprio autor (2021)

Além da AR e de seus elementos, o Gerenciamento de Risco da Qualidade é composto pelo Controle, Comunicação e Revisão de Risco, os quais serão discutidos brevemente. O Controle de Risco inclui a tomada de decisão para reduzir e/ou para aceitar o risco avaliado. Logo, visa diminuir o risco identificado em questão a um nível aceitável, de maneira que não interfira na qualidade. Sugere-se as quatro seguintes perguntas para conduzir o Controle de Risco: (1) *o risco está acima de um nível aceitável?* (2) *O que pode ser feito para reduzir ou eliminar o risco?* (3) *Qual é o balanço entre benefício, risco e recursos?* (4) *São introduzidos novos riscos como resultado do controle dos riscos identificados?* (ICH, 2005).

A Comunicação de Risco refere-se ao compartilhamento de informações acerca do risco e de seu manejo por parte da Indústria Farmacêutica com as agências reguladoras e com o paciente. Essas informações devem incluir a existência, a natureza, a forma, a probabilidade, a gravidade, a aceitabilidade, o controle, o tratamento, a detectabilidade e/ou outros aspectos referentes aos riscos identificados (ICH, 2005).

Por fim, a ICH (2005) preconiza que o manejo de riscos deve ser uma parte contínua do processo de gestão da qualidade. Uma estratégia para monitorar ocorrências que interfiram na qualidade do produto deve ser implementada, constituindo a Revisão de Risco.

O Gerenciamento de Risco da Qualidade, no âmbito do desenvolvimento farmacêutico, objetiva delinear um produto de qualidade, assim como o seu respectivo processo de fabricação. Visa aprimorar o conhecimento do produto em relação às características das matérias-primas e aos parâmetros de processo. Sendo assim, é importante para estabelecer os Atributos Críticos de Materiais e os Parâmetros Críticos de Processo. Ademais, auxilia na determinação de especificações mais adequadas e de controles durante a produção, ao utilizar informações provenientes da etapa de desenvolvimento (ICH, 2005).

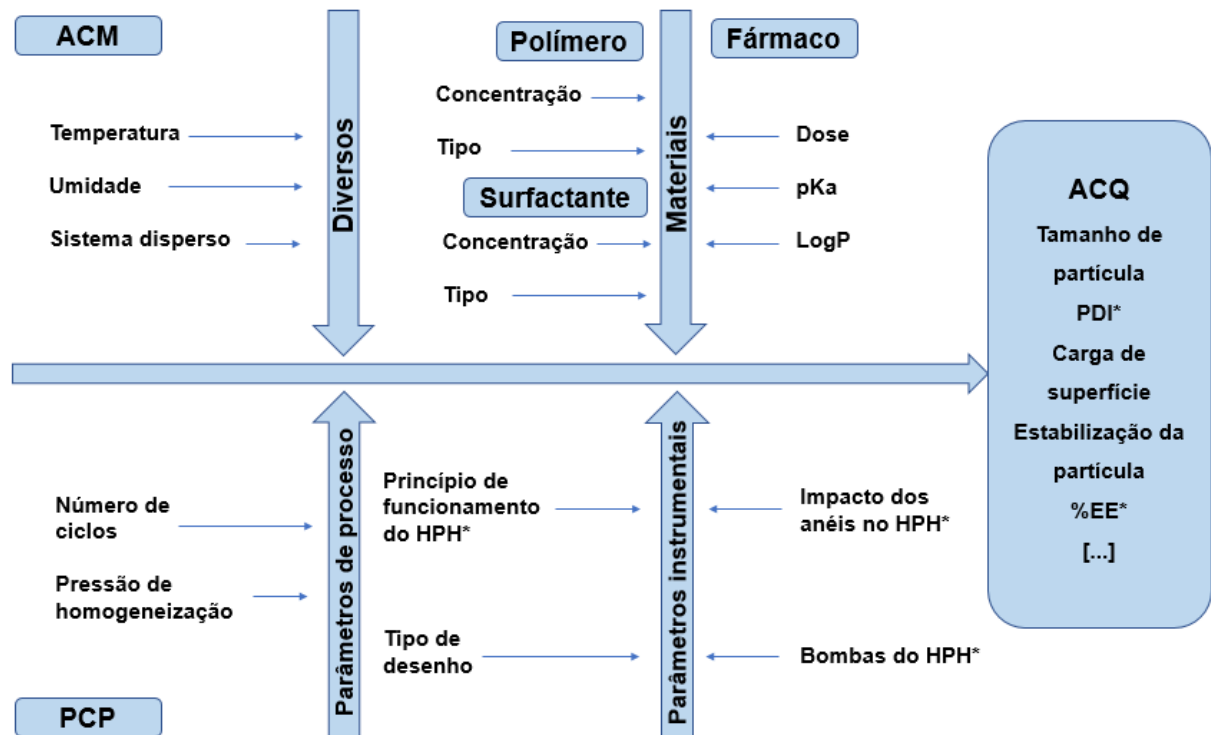
Em outras palavras, a Avaliação de Risco aplicada ao desenvolvimento farmacêutico auxilia na identificação de quais são as características das matérias-primas e as variáveis de processo que têm impacto significativo nos Atributos Críticos de Qualidade do produto. Vale ressaltar que a Avaliação de Risco é geralmente realizada na fase inicial de desenvolvimento farmacêutico, sendo refeita à medida que uma maior quantidade de informações torna-se disponível e que o conhecimento é aprimorado (ICH, 2009).

Por fim, cabe salientar que a RDC nº 301 da ANVISA (2019) menciona que o Sistema de Qualidade Farmacêutica deve incorporar princípios apropriados do Gerenciamento de Risco, incluindo a utilização de ferramentas adequadas (BRASIL, 2019). A Indústria Farmacêutica e as agências reguladoras podem avaliar e manejar os riscos utilizando ferramentas reconhecidas para tal finalidade e/ou procedimentos operacionais internos (ICH, 2005). O Guia *Quality Risk Management (Q9)* da ICH (2005) apresenta as seguintes ferramentas de gestão de risco: (1) métodos básicos,

como fluxogramas e planilhas de verificação; (2) *Failure Mode and Effects Analysis (FMEA)* ou, em português, Análise do Modo de Falha e Efeitos; (3) *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)* ou Análise do Modo de Falha, Efeitos e Criticidade; (4) *Fault Tree Analysis (FTA)* ou Análise da Árvore de Falhas; (5) *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)* ou Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle; (6) *Hazard Operability Analysis (HAZOP)* ou Análise de Operabilidade de Perigo; (7) *Preliminary Hazard Analysis (PHA)* ou Análise Preliminar de Perigos; (8) *Risk ranking and filtering* ou Classificação e Filtração de risco; (9) ferramentas estatísticas de apoio. Ressalta-se que essas ferramentas podem ser adaptadas de acordo com a área e/ou o assunto a ser trabalhado. Além disso, os métodos de Gerenciamento de Risco da Qualidade podem ser combinados a ferramentas estatísticas (ICH, 2005).

SONI *et al.* (2020) desenvolveram nanopartículas poliméricas carreadoras de fármacos antitumorais pela técnica de homogeneização à alta pressão aplicando a *Quality by Design* e fazendo o uso de ferramentas de gestão de risco. Com a finalidade de mapear os Atributos Críticos de Materiais (ACM) e os Parâmetros Críticos de Processo (PCP) que poderiam interferir nos Atributos Críticos de Qualidade (ACQ), aplicaram o Diagrama de Ishikawa, também conhecido como Espinha de Peixe. A Figura 6 apresenta alguns dos ACM e dos PCP selecionados por SONI *et al.* (2020).

Figura 6 – Diagrama de Ishikawa aplicado no desenvolvimento de nanopartículas poliméricas carreadoras de fármacos antitumorais por SONI *et al.* (2020)



PDI: índice de polidispersão; %EE: eficiência de encapsulamento; HPH: homogeneizador de alta pressão

Fonte: adaptada (2021) de SONI *et al.*, 2020

#### 4.3.2.6 Delineamento Experimental (DE)

O Delineamento Experimental (DE) é um modelo aplicado previamente à etapa de manipulação do produto que se encontra em desenvolvimento, sendo estruturado de modo a determinar a relação entre as variáveis de um processo produtivo e os resultados obtidos para as formulações. O DE pode ser considerado uma ferramenta estatística, dependendo do modelo selecionado, proporcionando uma avaliação eficaz de um conjunto de dados e auxiliando na determinação da significância de cada dado individual. Dessa maneira, favorece tomadas de decisão mais assertivas e conduz à obtenção de uma formulação e de um processo produtivo otimizados (ICH, 2009; ICH, 2005).

De acordo com PALLAGI *et al.* (2018), o estabelecimento dos fatores a serem considerados no Delineamento Experimental é baseado na Avaliação de Risco previamente realizada, recomendando-se selecionar as variáveis tidas como mais críticas. O DE geralmente adotado pelos autores da literatura científica consiste em



um Delineamento Fatorial e propicia o estabelecimento do Espaço de Desenho, próximo item a ser abordado neste trabalho.

O Delineamento Experimental pode ser aplicado com diferentes propósitos. Dentre eles, destacam-se os três seguintes: (1) para identificar os principais fatores, referentes aos atributos de formulação e de processo, que afetam os Atributos Críticos de Qualidade na fase inicial de desenvolvimento, sendo denominado de Delineamento Experimental de Triagem; (2) para estipular os valores dos fatores os quais maximizam o desempenho do produto e do processo, chamado de Delineamento Experimental de Otimização; (3) para demonstrar que as faixas operacionais consideradas aceitáveis irão, de fato, resultar em um produto com todos os Atributos Críticos de Qualidade pré-definidos, sendo esse último mencionado como Delineamento Experimental de Robustez (GRANGEIA *et al.*, 2020).

Em geral, Delineamentos Experimentais de Triagem estão associados a modelos de menor complexidade, aplicando-se uma menor quantidade de variáveis. Portanto, requerem um menor número de experimentos, sendo testados, usualmente, dois níveis para cada fator. Porém, salienta-se que há exceções. Por outro lado, Delineamentos Experimentais de Otimização podem requerer o uso de modelos quadráticos, com a seleção de mais variáveis e, conseqüentemente, com a necessidade de execução de um maior número de experimentos. Além disso, geralmente adota-se, no mínimo, três níveis para cada variável (GRANGEIA *et al.*, 2020).

O cenário ideal consiste na execução do Delineamento Experimental de Triagem seguido do Delineamento Experimental de Otimização. Dessa maneira, identifica-se, primeiramente, quais são os fatores críticos, distinguindo-os dos triviais. Em um segundo momento, seleciona-se apenas os fatores críticos, os quais de fato são relevantes para serem estudados mais a fundo, de modo a otimizar os atributos de formulação e de processo. Entretanto, fica à critério do autor ou desenvolvedor empregar ambos os Delineamentos e/ou aplicá-los de forma sequencial. Em artigos da literatura científica acerca do desenvolvimento farmacêutico por meio da abordagem *Quality by Design*, observa-se que, em alguns casos, são executados apenas um Delineamento de Otimização ou apenas um Delineamento de Triagem (GRANGEIA *et al.*, 2020).

Para o DE, são adotados diferentes modelos matemáticos, de acordo com o seu objetivo, os quais são representados por equações matemáticas, expressas na Tabela 6 abaixo. Conforme pode ser observado, essas equações descrevem a relação entre os atributos de formulação e/ou de processo, que são os valores de entrada para a função, ou seja, as variáveis independentes (representadas pela letra  $x$ ), e entre os Atributos Críticos de Qualidade, que são os valores de saída para a função, ou seja, as variáveis dependentes (representadas pela letra  $y$ ). Ressalta-se que os modelos matemáticos adotados para o Delineamento Experimental podem ser divididos em três grandes grupos: (1) de efeitos principais, (2) de efeitos principais e interações e (3) quadrático, conforme também está demonstrado na Tabela 6 (GRANGEIA *et al.*, 2020).

Tabela 6 – Modelos adotados para o DE e equações que o descrevem por GRANGEIA *et al.* (2020)

Modelo	Equação
<b>Efeitos Principais</b>	$y_i = \sum_{j=1}^m \beta_j x_{i,j} + \varepsilon_i$
<b>Efeitos Principais e Interações</b>	$y_i = \sum_{j=1}^m \beta_j x_{i,j} + \sum_{j=1}^{m-1} \sum_{k=j+1}^m \beta_{jk} x_{i,j} x_{i,k} + \varepsilon_i$
<b>Quadrático</b>	$y_i = \sum_{j=1}^m \beta_j x_{i,j} + \sum_{j=1}^{m-1} \sum_{k=j+1}^m \beta_{jk} x_{i,j} x_{i,k} + \sum_{j=1}^m \beta_{jj} x_{i,j}^2 + \varepsilon_i$

Nas equações apresentadas acima:  $y_i$  é a variável dependente no experimento  $i$ ;  $x_{ij}$  é o parâmetro  $j$  no mesmo experimento  $i$ ;  $m$  é o número de parâmetros;  $\beta$  é o coeficiente do modelo;  $\varepsilon$  é o erro aleatório da ferramenta estatística;  $j$  e  $k$  são os índices variáveis.

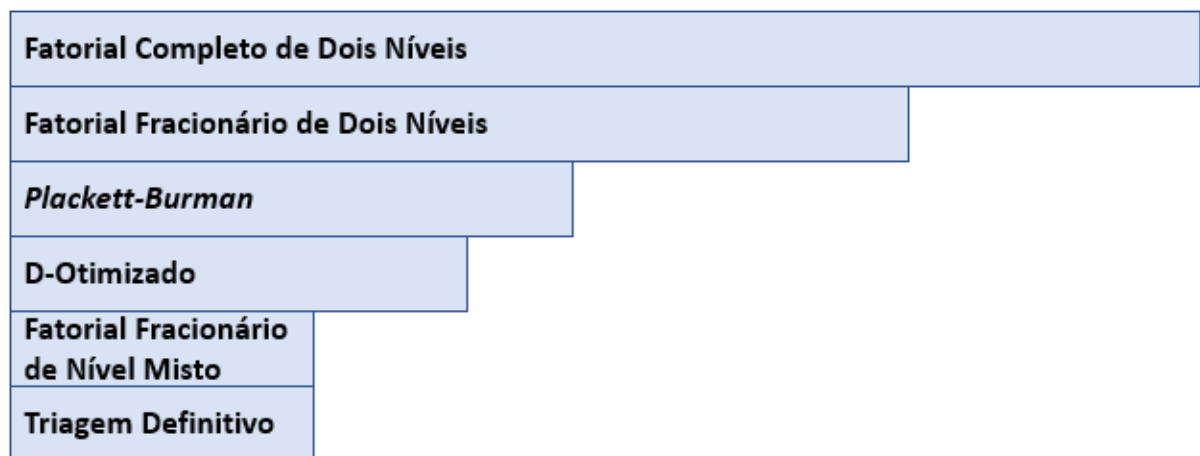
Fonte: adaptada (2021) de GRANGEIA *et al.*, 2020

Quanto maior o nível de conhecimento requerido acerca dos parâmetros de processo e das características ligadas à formulação, maior a complexidade dos modelos adotados. Para um Delineamento Experimental de Triagem básico, aplica-se, geralmente, apenas o modelo de efeitos principais, com algumas exceções; para um Delineamento Experimental de Triagem detalhado, emprega-se o modelo de efeitos principais e o de efeitos principais e interações, sequencialmente; para um Delineamento Experimental de Otimização, utiliza-se os modelos já mencionados seguidos do modelo quadrático (GRANGEIA *et al.*, 2020).

Os modelos comumente utilizados para um Delineamento Experimental de Triagem são: (1) o Triagem Definitivo; (2) o Fatorial Fracionário de Nível Misto; (3) o D-Otimizado; (4) o *Plackett-Burman*; (5) o Fatorial Fracionário de Dois Níveis; e (6) o Fatorial Completo de Dois Níveis. Por outro lado, os modelos que podem ser adotados para um Delineamento Experimental de Otimização são: (1) o I-Otimizado; (2) o Fatorial Fracionário de Nível Misto; (3) o Fatorial Completo de Nível Misto; (4) o Fatorial Completo de Três Níveis; (5) o *Box-Behnken*; (6) o Método de Superfície de Resposta; e (7) o Composto Central (GRANGEIA *et al.*, 2020).

GRANGEIA *et al.* (2020) realizaram um levantamento dos métodos mais empregados na literatura científica para DE de Triagem e para DE de Otimização. Uma estimativa dos resultados encontrados pode ser visualizada nas Figura 7 e 8 que seguem adiante, nas quais: quanto maior o tamanho horizontal da barra, maior a frequência de utilização do respectivo modelo de DE.

Figura 7 – Estimativa da frequência dos modelos utilizados para DE de Triagem identificada por GRANGEIA *et al.* (2020)



Fonte: elaborada pelo próprio autor (2021)

Figura 8 – Estimativa da frequência dos modelos utilizados para DE de Otimização identificada por GRANGEIA *et al.* (2020)

<b>Composto Central</b>	
<b>Método de Superfície de Resposta</b>	
<b>Box - Behnken</b>	
<b>Fatorial Completo de Três Níveis</b>	
<b>Fatorial Completo de Nível Misto</b>	
<b>Fatorial Fracionário de Nível Misto</b>	
<b>I-Otimizado</b>	

Fonte: elaborada pelo próprio autor (2021)

De modo a aprofundar a discussão acerca das ferramentas de ***Delineamento Experimental de Triagem***, serão abordadas a seguir as três metodologias mais observadas para essa finalidade no levantamento realizado por GRANGEIA *et al.* (2020). São elas: o Delineamento Fatorial Completo de Dois Níveis; o Delineamento Fatorial Fracionários de Dois Níveis; e o Delineamento *Plackett-Burman* (DPB).

Os Delineamentos Fatoriais de Dois Níveis, tanto o Fracionário quanto o Completo, assumem o modelo de efeitos principais e interações e possibilitam obter o máximo de informações com o menor número de experimentos. Sendo assim, geram economia de custos e de tempo, o que é importante em estudos que incluem muitas variáveis. Mais especificamente, no Delineamento Fatorial Completo todas as possíveis combinações de fatores, em todos os seus níveis, são avaliadas, enquanto que no Delineamento Fatorial Fracionário apenas uma parte dessas combinações é considerada (GRANGEIA *et al.*, 2020).

De maneira a não aumentar demasiadamente o número de experimentos a serem conduzidos, o Delineamento Fatorial Completo é recomendado apenas quando são selecionados até quatro fatores e, para mais do que isso, é sugerido empregar o Delineamento Fatorial Fracionário (GRANGEIA *et al.*, 2020). Por exemplo, aplicando-se o Delineamento Fatorial Completo de Dois Níveis, quando são selecionados 4 (quatro) fatores para estudo (como: concentração de co-surfactante, tempo de

homogeneização, concentração de fase oleosa e *rpm* da hélice de agitação), resultasse em 16 (dezesesseis) experimentos a serem realizados, tendo em vista que nesse modelo trabalha-se com dois níveis para cada fator (como: concentração de co-surfactante de 1,5% e de 3%; tempo de homogeneização de 10 minutos e de 15 minutos; concentração de fase oleosa de 10% e de 12%; e *rpm* da hélice de agitação de 600 e de 680), pois 2 (dois), que corresponde ao número de níveis, elevado na quarta potência (ou seja:  $2^4$ ) é igual a 16 (dezesesseis). Importante ressaltar que esse exemplo abordado é meramente didático, o qual foi elaborado pelo próprio autor.

Em contrapartida, o Delineamento *Plackett-Burman* (DPB) é útil quando apenas as variáveis principais são de interesse, apesar de ser aplicável à etapa de triagem. Sua vantagem é o rastreamento de diversos fatores com a execução de um pequeno número de ensaios. Geralmente, é aplicado em artigos científicos relacionando o impacto das variáveis de processo e de formulação nos Atributos Críticos de Qualidade do produto, ao invés de avaliar a interação entre essas variáveis. Em experimentos que aplicam o DPB, o número de experimentos a serem executados é igual ao produto  $2k$ , ou qualquer múltiplo de 4, dependendo do número de níveis adotados, sendo que  $k$  representa o número variáveis selecionadas para estudo (GRANGEIA *et al.*, 2020).

O DPB é uma ferramenta eficiente para rastrear uma série de variáveis de formulação e/ou de processo e para explorar as variáveis mais significativas, a serem destinadas a estudos de otimização, e para desconsiderar aquelas consideradas insignificantes. Além disso, nota-se que diversos estudos encontrados em literatura têm utilizado o DPB para triagem da formulação e do processo no desenvolvimento de diferentes formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Todavia, uma desvantagem atribuída ao DPB consiste no fato de que as interações entre variáveis não são totalmente avaliadas (BADAWI *et al.*, 2020; GRANGEIA *et al.*, 2020).

BADAWI *et al.* (2020) desenvolveram nanopartículas lipídicas sólidas contendo extrato de romã através da abordagem *Quality by Design*, aplicando o Delineamento *Plackett-Burman* (DPB) para triagem de variáveis de formulação e de processo que afetariam os atributos de qualidade. Para tal, selecionaram variáveis independentes ( $x$ ), relacionadas a parâmetros de formulação e de processo, e variáveis respostas, referentes a características indicativas de qualidade do produto obtido ( $y$ ). As variáveis

independentes selecionadas foram as seguintes: o tipo de lipídio ( $x_1$ ); a concentração de lipídios ( $x_2$ ); o tipo de surfactante ( $x_3$ ); a concentração de surfactante ( $x_4$ ); a concentração de lecitina ( $x_5$ ); o tempo de sonicação ( $x_6$ ); e a amplitude de sonicação ( $x_7$ ). Já como variáveis respostas, foram escolhidas: o tamanho de partícula ( $y_1$ ); o índice de polidispersão ( $y_2$ ); o potencial zeta ( $y_3$ ); a eficiência de aprisionamento do extrato de romã na nanoestrutura ( $y_4$ ); e a liberação cumulativa do extrato de romã da nanoestrutura ( $y_5$ ).

Baseado no DBP, foram manipuladas 12 (doze) formulações, as quais foram posteriormente caracterizadas. Em seguida, realizou-se uma análise crítica, com o auxílio de tabelas, elementos gráficos e ferramentas estatísticas, chegando a diversas conclusões, dentre as quais destacam-se: o tipo de surfactante ( $x_3$ ) e o tempo de sonicação ( $x_6$ ) são as variáveis que mais influenciam no tamanho de partícula ( $y_1$ ), mais especificamente, o uso de Tween® 80 e um tempo de sonicação de 10 (dez) minutos geraram formulações com menor tamanho de partícula. O principal fator que impactou na eficiência de aprisionamento do extrato de romã na nanoestrutura ( $y_4$ ) foi o tipo de lipídio ( $x_1$ ), sendo que as formulações preparadas utilizando ácido esteárico obtiveram uma maior eficiência de aprisionamento. Os principais parâmetros que afetaram o potencial zeta ( $y_3$ ) foram: o tipo e a concentração de surfactante ( $x_3$  e  $x_4$ ) e o tipo de lipídio ( $x_1$ ), concluindo-se que o potencial zeta foi maior com o emprego de Tween® 80 como surfactante e de ácido esteárico como lipídio. Por fim, através dessas relações, tornou-se possível selecionar os parâmetros de formulação e de processo que conduziram à formulação com a melhor performance, de acordo com os atributos de qualidade avaliados.

Tendo em vista que as principais ferramentas de delineamento aplicadas à triagem já foram abordadas, adiante serão discutidas duas metodologias consideradas de destaque para o ***Delineamento Experimental de Otimização***. São elas: a de Composto Central e a *Box-Behnken*, as quais são frequentemente encontradas em artigos científicos de desenvolvimento farmacêutico.

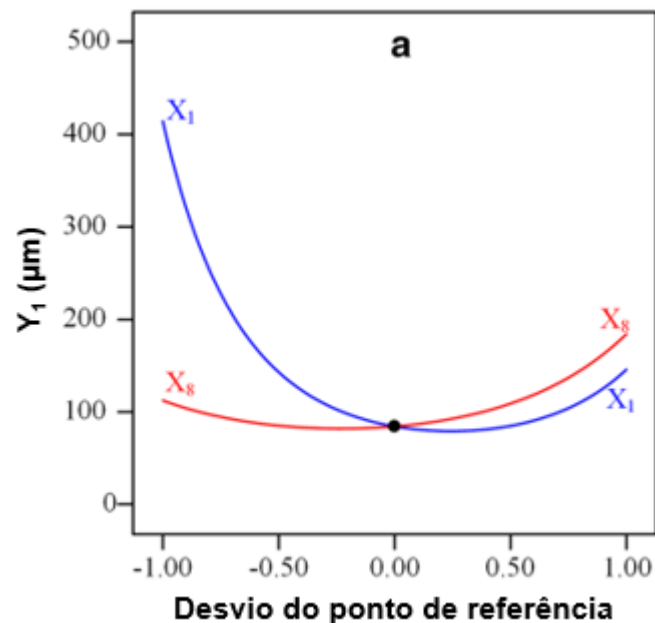
O Delineamento por Composto Central (DCC) enquadra-se no modelo quadrático e é vantajoso pois dispõe de diversas variantes como, por exemplo, delineamentos cúbicos, centrais e híbridos; os efeitos quadráticos são bem estimados; é robusto contra eventuais dados ausentes; e permite a implementação de uma abordagem sequencial, na qual dados prévios dos experimentos podem ser utilizados.

O DCC tradicional é uma ferramenta estatística que considera pontos axiais e cinco níveis para cada fator selecionado, o que pode gerar um amplo conhecimento sobre o produto e o processo (GRANGEIA *et al.*, 2020).

NAKAS *et al.* (2020) aplicaram ferramentas do Gerenciamento de Risco da Qualidade e da *Quality by Design* no desenvolvimento de microesferas de gelatina contendo o fármaco diclofenaco para administração intra-articular. Para tal finalidade, após estipularem o Perfil de Qualidade Alvo do Produto e os Atributos Críticos de Qualidade, construíram um Diagrama de Ishikawa para uma Avaliação de Risco preliminar. Em seguida, realizaram o Delineamento *Plackett-Burman* (DPB) para estudos de triagem, o que permitiu identificar como pontos críticos a quantidade de gelatina ( $X_1$ ) e a velocidade de emulsificação ( $X_8$ ). Posteriormente, utilizou-se o Delineamento por Composto Central (DCC) para fins de otimizar o processo de manipulação das microesferas, sendo avaliados os efeitos da quantidade de gelatina ( $X_1$ ) e da velocidade de emulsificação ( $X_8$ ) na distribuição do tamanho de partícula ( $Y_1$ ), no índice de polidispersão ( $Y_2$ ) e em outras variáveis respostas, as quais não serão abrangidas no exemplo em questão.

Dentre os diversos resultados obtidos, destaca-se que para o índice de polidispersão ( $Y_2$ ) todos os valores foram abaixo de 1,0 (um), indicando uma boa uniformidade no tamanho de partícula, independentemente da quantidade de gelatina ( $X_1$ ) e da velocidade de emulsificação ( $X_8$ ). Entretanto, uma análise estatística por ANOVA mostrou que para a distribuição do tamanho de partícula ( $Y_1$ ) ambos os fatores  $X_1$  e  $X_8$ , inclusive suas interações, foram significativas. Por fim, é válido representar um dos gráficos de perturbação obtidos por NAKAS *et al.* (2020), o qual foi possível construir pela aplicação do DCC, estando representado na Figura 9 abaixo.

Figura 9 – Gráfico de perturbação por DCC para a resposta  $Y_1$  (a) no desenvolvimento de microesferas de gelatina por NAKAS *et al.* (2020)



$Y_1$ : distribuição do tamanho de partícula;  $X_1$ : quantidade de gelatina;  $X_8$ : velocidade de emulsificação  
A cor azul representa o fator  $X_1$  e a cor vermelha representa o fator  $X_8$ .

Fonte: adaptada (2021) de NAKAS *et al.*, 2020

Esse tipo de gráfico (Figura 9) demonstra o efeito de uma variável independente em uma resposta específica, com todas as outras variáveis mantidas constantes em um ponto de referência, sendo que uma inclinação mais acentuada (ou curva) indica sensibilidade a uma variável específica. No caso da resposta  $Y_1$ , a Figura 9 acima demonstra que a concentração de gelatina ( $X_1$ ) tem um impacto mais significativo na distribuição do tamanho de partícula das microesferas ( $Y_1$ ) em comparação com a velocidade de emulsificação ( $X_8$ ) (NAKAS *et al.* 2020).

O Delineamento *Box-Behnken* (DBB), por sua vez, é comumente aplicado com o intuito de avaliar a influência das variáveis independentes, selecionadas para o processo e para a formulação, sobre as variáveis dependentes, logo, sobre as características do produto obtido. Ademais, também é possível avaliar o resultado da interação entre variáveis. O DBB possui uma vantagem quando comparado ao DCC, pois requer experimentos com apenas três níveis para cada fator selecionado, enquanto que o DCC requer cinco, conforme anteriormente mencionado (GRANGEIA *et al.*, 2020).



PATIL *et al.* (2020) desenvolveram carreadores lipídicos nanoestruturados contendo o fármaco azitromicina para liberação sustentada pela técnica de evaporação por difusão de solvente, seguindo as perspectivas da abordagem *Quality by Design*. Sendo assim, em um primeiro momento, realizaram estudos de triagem utilizando ferramentas de Avaliação de Risco e aplicando o Delineamento de *Taguchi*, o que possibilitou a identificação dos Atributos Críticos de Materiais e dos Parâmetros Críticos de Processo, os quais foram: a concentração fármaco:lipídio:óleo ( $x_1$ ); a etapa de mistura da solução ( $x_2$ ); e a concentração de etanol ( $x_3$ ). Como Atributos Críticos de Qualidade, logo, variáveis respostas, foram selecionadas: o tamanho da nanopartícula ( $r_1$ ); o índice de polidispersão ( $r_2$ ); e a eficiência de aprisionamento do fármaco na nanoestrutura ( $r_3$ ). O Delineamento *Box-Behnken* de  $3^3$ , que se enquadra em um modelo polinomial quadrático, foi então aplicado com o intuito de otimização da formulação, resultando em um total de 18 (dezoito) experimentos. Ao final do estudo, foi possível a obtenção das nanoestruturas contendo azitromicina com um perfil de liberação sustentado e com uma maior biodisponibilidade quando comparada ao fármaco livre.

#### **4.3.2.7 Espaço de Desenho (ED)**

O Espaço de Desenho (ED) é definido como a combinação multidimensional e a interação de variáveis de entrada, como atributos de materiais e parâmetros de processo, que demonstram fornecer garantia de qualidade. O ED consiste na região de trabalho aceitável dos parâmetros utilizados para fabricação do produto farmacêutico, onde variações que compreendem o ED não são consideradas uma alteração, enquanto que variações que extrapolam o ED são consideradas como tal, requerendo peticionamento de modificação pós-registro por parte da indústria farmacêutica. Ademais, destaca-se que o Espaço de Desenho deve ser proposto pelo solicitante do registro, sendo sujeito a avaliação e a aprovação regulamentar (BRASIL, 2019).

Em suma, o ED representa o quanto se pode variar dos parâmetros de processo, dos atributos relacionados às matérias-primas ou em quaisquer outras variáveis referentes à produção do medicamento, mantendo-se as características finais de qualidade desejadas para o produto farmacêutico. Logo, pode-se afirmar que está relacionado à robustez do processo. Importante ressaltar que quanto mais amplo for o ED, mais robusto e flexível será o processo ao ajuste a eventuais variações.

Destaca-se que robustez, no âmbito da abordagem *Quality by Design*, é considerada a capacidade de um processo demonstrar qualidade e desempenho aceitáveis, ao mesmo tempo que tolera variabilidade em suas condições, levando em conta aspectos relativos à formulação e ao processo produtivo proposto (HALES *et al.*, 2017; ICH 2009).

O ED é um elemento chave da abordagem *Quality by Design*, sendo observado que é possível alcançá-lo com recursos comparáveis aos investidos tradicionalmente. Além disso, com a sua determinação, se obtém níveis avançados de entendimento a respeito do produto e de seu processo (GRANGEIA *et al.*, 2020).

A avaliação dos resultados do Delineamento Experimental, o qual está abordado no subtópico anterior deste trabalho, é uma ferramenta essencial para estipular o ED. Complementarmente, a Avaliação de Risco, em conjunto com os experimentos de desenvolvimento, pode auxiliar em uma compreensão assertiva dos efeitos dos parâmetros de processo e dos atributos de materiais nos Atributos Críticos de Qualidade do Produto, assim como contribuir para a identificação das faixas de variação aceitáveis para alcançar as características de qualidade desejadas (CUNHA *et al.*, 2020; ICH, 2009).

De acordo com as diretrizes da ICH (2009) esse elemento constitui faixas aceitáveis para propriedades de matérias-primas ou parâmetros de processo ou, ainda, relações matemáticas mais complexas. A avaliação do histórico de dados acerca do processo produtivo e de seus resultados pode auxiliar no seu estabelecimento. Todavia, salienta-se que, independentemente da maneira a qual o ED é expresso, espera-se que a operação dentro dele resulte em um produto que atenda às características de qualidade pretendidas.

Fica à critério da indústria farmacêutica estabelecer ED independentes para cada operação unitária ou estabelecer um único que abranja mais que uma operação. Embora sua determinação para cada operação seja geralmente mais simples, um ED que englobe todo o processo pode proporcionar uma maior flexibilidade operacional. Por exemplo, para um medicamento estéril cujo fármaco é sujeito à degradação durante as condições de processamento, um ED que controle a extensão dessa degradação (como: pressão e temperatura do equipamento) pode ser expresso para cada operação unitária do processo, como também para a soma de todas as

operações. Logo, nesse último caso, um único ED seria representativo para todo o processo (ICH, 2009).

Além disso, um Espaço de Desenho pode ser desenvolvido em qualquer escala produtiva, logo, em escala laboratorial, piloto ou industrial. No entanto, a indústria farmacêutica solicitante do registro junto ao órgão regulador deve justificar a relevância do ED determinado em menor escala para o processo produtivo proposto em maior escala, discutindo os potenciais riscos que podem surgir devido ao escalonamento. Porém, salienta-se que, caso a empresa proponha que o ED seja aplicável às múltiplas escalas operacionais, ele deve ser descrito em termos de parâmetros relevantes e independentes de escala. Exemplificando, se foi verificado que um produto farmacêutico é sensível ao cisalhamento em uma operação de mistura, o seu ED pode incluir a taxa de cisalhamento aplicável a todas as escalas (ICH, 2009).

Entretanto, apenas intervalos comprovadamente aceitáveis não constituem um Espaço de Desenho, apesar de fornecerem um conhecimento útil sobre o processo baseando-se na experimentação univariada. Complementarmente, pode ser útil determinar o limite de falha para parâmetros de processo e/ou para atributos de matérias-primas, no qual as características de qualidade ideais não são alcançadas (ICH, 2009).

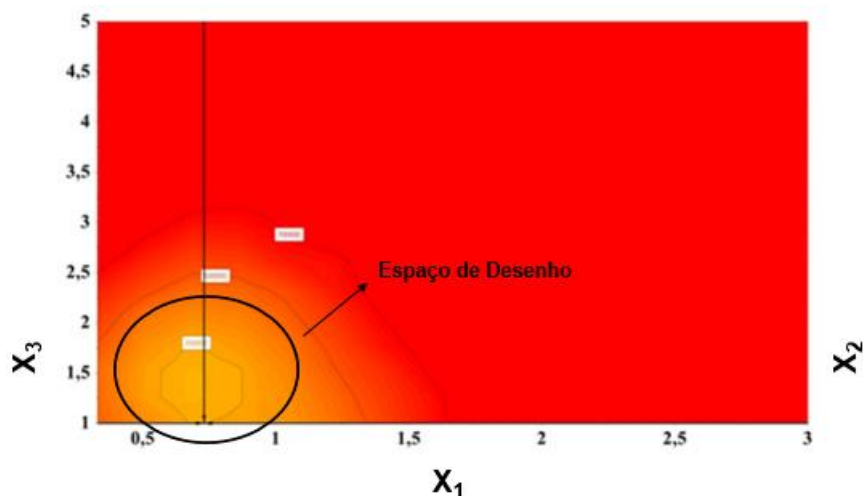
Já tendo definido o conceito de Espaço de Desenho, é válido enfatizar alguns requisitos regulatórios no que tange a normativas brasileiras. Segundo a IN nº 47 da ANVISA (2019), devem existir procedimentos escritos para descrever as ações a serem tomadas caso uma mudança planejada for proposta para o ED, assim como para quaisquer outras alterações durante o Ciclo de Vida que podem afetar a qualidade ou a reprodutibilidade do produto. Além disso, quando for utilizado o ED, o impacto de suas alterações deve ser considerado e registrado, sendo avaliada a necessidade de ações regulatórias (BRASIL, 2019).

De modo a exemplificar a determinação de um Espaço de Desenho, será discutido a seguir o estudo realizado por HALES *et al.* (2017), no qual foram desenvolvidas, aplicando elementos da *Quality by Design*, microesferas poliméricas carreadoras do fármaco enoxaparina sódica destinadas à liberação no cólon. Primeiramente, identificou-se os Parâmetros Críticos de Processo, os Atributos

Críticos de Materiais e os Atributos Críticos de Qualidade e, em seguida, conduziu-se um Delineamento Experimental de Composto Central objetivando atender o Perfil de Qualidade Alvo do Produto. Para tal, utilizou-se o *software Modde 10* para criação do ED e para otimização da formulação. O Espaço de Desenho foi construído levando em consideração os principais parâmetros de formulação, sendo eles representados por:  $X_1$ ,  $X_2$  e  $X_3$ . As variáveis  $X$  estão relacionadas, de um modo geral, a proporção na concentração de polímeros e a concentrações de outros insumos utilizados. O critério para selecionar a região otimizada, ou seja, o ED, foi: (1) atingir a menor liberação do fármaco no estômago; (2) atingir a menor liberação do fármaco no intestino delgado; (3) atingir a maior liberação do fármaco no cólon.

O ED obtido cruzando os parâmetros de formulação pré-estabelecidos ( $X_1$ ,  $X_2$  e  $X_3$ ) está demonstrado no gráfico de sobreposição contido na Figura 10 que segue abaixo, o qual abrange duas regiões: a região de cor amarela que denota o Espaço de Desenho ideal, logo, o que gera as respostas desejáveis; e a região de cor vermelha, que consiste na área em que a resposta não se enquadra nos atributos de qualidade estipulados. Além disso, analisando-se o gráfico da Figura 10, foi possível estabelecer as condições ideais de processo, sendo elas: a proporção de 0,7305 referente a  $X_1$ ; a concentração de 0,5% de  $X_2$ ; e a concentração de 1% de  $X_3$  (HALES *et al.*, 2017).

Figura 10 – Espaço de Desenho para as microesferas poliméricas carreadoras do fármaco enoxaparina sódica por HALES *et al.* (2017)

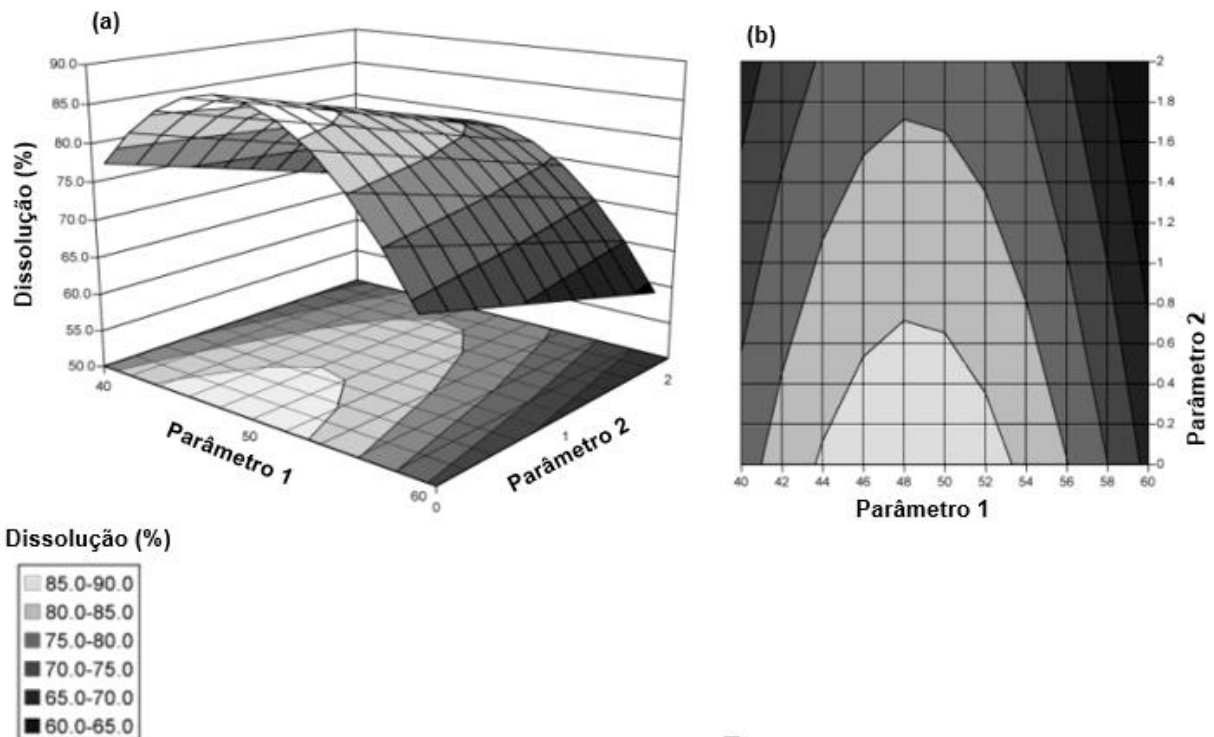


$X_1$ : proporção entre diferentes tipos de Eudragit®;  $X_2$ : concentração de álcool polivinílico;  $X_3$ : concentração de cloreto de sódio

Fonte: adaptada (2021) de HALES *et al.*, 2017

Com o intuito de complementar o exemplo abordado acima, adiante será discutido um outro que foi adaptado do Guia *Pharmaceutical Development* (Q8) da ICH (2009). Simulando que estão sendo desenvolvidos comprimidos de liberação imediata por um processo de granulação via úmida e que o principal Atributo Crítico de Qualidade que está sendo avaliado é a dissolução, abaixo estão representados dois gráficos na Figura 11: um gráfico de superfície (a) e um gráfico de contorno (b). Considera-se que os parâmetros 1 e 2 são variáveis do processo de granulação que afetam diretamente o processo de dissolução dos comprimidos, como: tamanho médio do granulado ( $\mu\text{m}$ ) e umidade final do granulado (%), respectivamente.

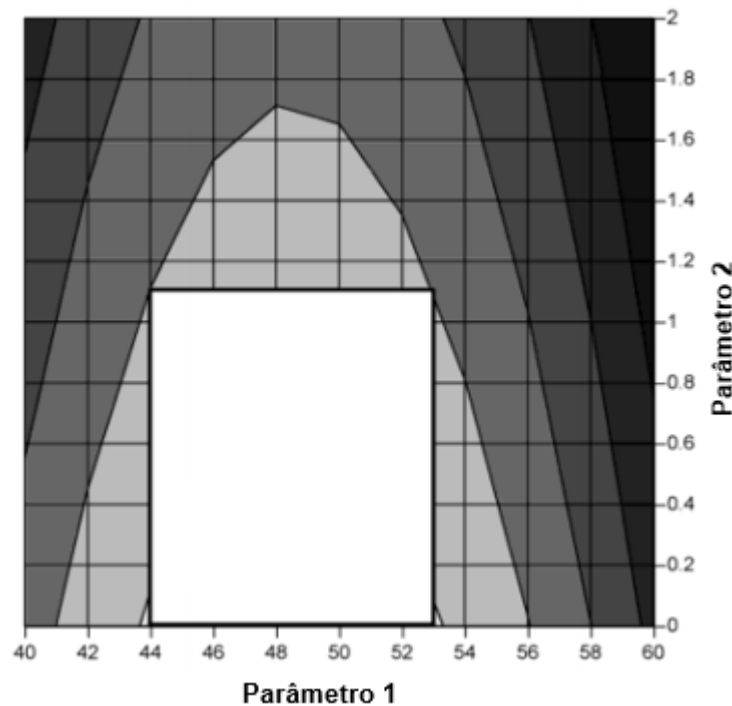
Figura 11 – Gráficos de superfície (a) e de contorno (b) para dissolução de comprimidos considerando a variação dos parâmetros tamanho médio do granulado (1) e umidade final do granulado (2)



Fonte: adaptada (2021) de ICH, 2009

Considerando que a dissolução requerida é acima de 80%, o Espaço de Desenho estabelecido, em uma combinação linear para ambos os parâmetros, é de 44 a 53  $\mu\text{m}$  para o parâmetro 1 e de até 1,1% para o parâmetro 2, conforme está representado na Figura 12 abaixo. Logo, isso significa que o tamanho médio do granulado (1) deve ser de 44 a 53  $\mu\text{m}$  e que a umidade final do granulado (2) deve ser de até 1,1% para se obter um comprimido com uma dissolução de, no mínimo, 80% (ICH, 2009).

Figura 12 – Espaço de Desenho para os parâmetros 1 e 2 de granulação, definidos para uma combinação linear de seus intervalos, que resulta em uma dissolução acima de 80%



Parâmetro 1: tamanho médio do granulado; Parâmetro 2: umidade final do granulado

A parte em branco da figura representa o Espaço de Desenho

Fonte: adaptada (2021) de ICH, 2009

#### **4.3.2.8 Estratégia de Controle (EC)**

Em conformidade com a IN nº 47 da ANVISA (2019), a Estratégia de Controle (EC) é definida como um conjunto planejado de controles, proveniente da compreensão atual do produto, garantindo a sua qualidade, e do processo, assegurando o seu desempenho. Assim sendo, esses controles podem incluir: parâmetros e atributos relacionados ao insumo farmacêutico ativo ou às demais matérias-primas do medicamento; condições de operação, de instalações e de equipamentos; controles em processo; especificações de produtos terminados; os métodos associados e a frequência de monitoramento e controle (BRASIL, 2019). Em geral, o conhecimento adquirido através dos estudos de Delineamento Experimental e da análise multivariada de dados auxiliam no estabelecimento da Estratégia de Controle (GRANGEIA *et al.*, 2020).

Considerando os aspectos mencionados, uma Estratégia de Controle deve ser planejada de maneira a assegurar que o produto farmacêutico seja consistentemente produzido com a qualidade requerida. A indústria Farmacêutica deve justificar a

seleção dos elementos constituintes da EC definida, abordando como contribuem para a qualidade do produto final. Os seus elementos, de modo geral, incluem: controles em processo; do fármaco; dos excipientes; de produtos intermediários; e do sistema de acondicionamento e embalagem (ICH, 2009; BRASIL, 2019).

De maneira mais específica ao relatado no parágrafo acima, uma Estratégia de Controle pode incluir os seguintes aspectos, numerado de 1 (um) a 5 (cinco). (1) O controle de características dos materiais de entrada (o IFA, as matérias-primas e o material de acondicionamento e embalagem), compreendendo os seus impactos na processabilidade e/ou na qualidade do produto final; (2) as especificações técnicas do produto; (3) os controles de operações unitárias que tenham impacto no fluxo produtivo e/ou na qualidade do produto, como, por exemplo, a consequência da temperatura de secagem na degradação do fármaco ou, ainda, o efeito da distribuição do tamanho de partícula do granulado na dissolução; (4) os testes de liberação em tempo real ao invés de testes no produto final, com a medição e controle de Atributos Críticos de Qualidade durante o processo produtivo; (5) um programa de monitoramento continuado, como, por exemplo, um teste completo e mais aprofundado de controle de qualidade do produto a ser realizado em intervalos regulares (ICH, 2009).

Esses controles devem ser embasados no conhecimento do produto, da formulação e do processo e devem abranger, no mínimo, os Parâmetros Críticos de Processo e os Atributos Críticos de Materiais previamente identificados. Ademais, salienta-se que para as indústrias farmacêuticas, deve haver uma estratégia de controle periodicamente revisada acerca das propriedades das matérias-primas adquiridas, dos parâmetros de processo e dos Atributos Críticos de Qualidade do produto (ICH, 2009; BRASIL, 2019).

As fontes de variabilidade capazes de impactar na qualidade do produto devem ser identificadas, adequadamente compreendidas e, subsequentemente, controladas. Além disso, o conhecimento do impacto das fontes de variação no processo produtivo possibilita minimizar a quantidade de testes de controle de qualidade aplicados no produto final. Inclusive, a IN nº 47 da ANVISA (2019) traz que para produtos desenvolvidos por uma abordagem *Quality by Design*, para os quais foi estabelecido que a estratégia de controle fornece um alto grau de garantia da qualidade, a

verificação contínua do processo pode ser utilizada como uma alternativa à Validação Tradicional do processo (ICH, 2009; BRASIL, 2019).

A abordagem discutida acima, acerca da compreensão do processo produtivo, pode permitir uma nova perspectiva sobre ele nas Indústrias Farmacêuticas, de acordo com a ICH (2009), na qual a variabilidade das matérias-primas seria menos restrita, ou seja, poderia ser mais abrangente. Através desse ponto de vista, seria projetado uma etapa adaptável do processo produtivo, responsiva às características específicas das matérias-primas a serem utilizadas, com um controle em processo apropriado para assegurar a qualidade consistente do produto.

Além disso, uma compreensão aprimorada em relação ao desempenho do produto pode justificar o uso de abordagens alternativas para determinar se o mesmo está atendendo aos seus atributos de qualidade, o que possibilitaria Testes de Liberação em Tempo Real (de lotes) nas Indústrias Farmacêuticas. Exemplificando, a análise de desintegração poderia substituir a de dissolução para formas farmacêuticas sólidas que contenham princípios ativos altamente solúveis, considerando que a desintegração é um teste mais rápido e mais simples, podendo ser realizada, inclusive, no setor de Produção. Outro exemplo mais complexo, seria a realização da uniformidade de dose unitária junto ao processo produtivo, através da determinação da variação de peso acoplada a Espectroscopia do Infravermelho Próximo (NIR), permitindo o Teste de Liberação em Tempo Real (ICH, 2009).

GRANGEIA *et al.* (2020) denominam essas ferramentas aplicáveis ao controle de qualidade em tempo real de *Process Analytical Technologies tools (PAT)*, traduzindo para o português, Ferramentas de Tecnologia Analítica de Processo. Os autores ainda relatam o surgimento de dois analisadores comerciais para teor de umidade e para tamanho de partícula acoplados ao Leito Fluidizado, equipamento utilizado na Indústria Farmacêutica para o processo de granulação via úmida. Os dados obtidos pelo emprego desses analisadores permitiram, por exemplo, uma comparação entre lotes de escala industrial produzidos em diferentes épocas do ano, detectando-se a influência da sazonalidade nas características dos granulados (GRANGEIA *et al.*, 2020).

Conforme discutido, o Teste de Liberação em Tempo Real pode resultar na dispensa de algum teste no produto final. Todavia, salienta-se que não substitui as



etapas de revisão e de controle de qualidade preconizadas para liberação de lotes (ICH, 2009).

Em suma, uma EC pode abranger diversos elementos, incluindo Testes de Liberação em Tempo Real, podendo ser utilizadas ferramentas de Tecnologia Analítica de Processo, e testes no produto final, assim como a relação de dependência entre os resultados dessas análises. Ademais, recomenda-se que a justificativa para o uso dessas abordagens alternativas referentes à Estratégia de Controle seja descrita na submissão do registro pelas Indústrias Farmacêuticas (ICH, 2009).

#### **4.3.2.9 Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto e Melhoria Contínua (GCVP e MC)**

A presente discussão acerca do Gerenciamento do Ciclo de Vida (GCVP) do produto e das possibilidades de Melhoria Contínua (MC) será mais breve que a dos temas anteriormente abordados, tendo em vista que o foco deste trabalho é a *Quality by Design* aplicada à etapa de desenvolvimento farmacêutico. Porém, ressalta-se que este assunto também integra a abordagem *QbD*, sendo tratado de maneira mais aprofundada no Guia *Pharmaceutical Quality System* (Q10) da ICH (2008). Além disso, é considerado de extrema importância para as Indústrias Farmacêuticas do Brasil, uma vez que as diretrizes atuais da ANVISA abrangem aspectos sobre esta temática, mais especificamente, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301 e a Instrução Normativa (IN) nº 47, ambas publicadas no ano de 2019.

Sugere-se que ao longo do Ciclo de Vida do produto, as Indústrias Farmacêuticas avaliem e implementem abordagens inovadoras que visem a melhoria da qualidade do produto. Ademais, o processo produtivo deve ser continuamente monitorado para assegurar que esteja operando conforme o previsto, logo, dentro do Espaço de Desenho estabelecido na etapa de desenvolvimento. Também deve-se verificar se o processo produtivo está gerando produtos dentro dos atributos de qualidade esperados (ICH, 2009).

A IN nº 47 da ANVISA (2019), a qual abrange a Verificação Continuada do Processo durante o Ciclo de Vida do produto, aborda que os fabricantes devem monitorar a qualidade dos produtos para assegurar que o estado de controle é mantido. Além disso, as Estratégias de Controle pré-estabelecidas, as quais incluem especificações para o fármaco, para os excipientes e para o produto acabado, assim

como especificações voltadas ao controle em processo, são os elementos que permitem a Melhoria Contínua (BRASIL, 2019; GRANGEIA *et al.*, 2020)

A RDC nº 301 da ANVISA (2019), que discorre sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, aborda que o conhecimento de produtos e processos seja gerido em todas as etapas do Ciclo de Vida. E, ainda, que revisões gerenciais periódicas (como autoinspeções) identifiquem oportunidades de Melhoria Contínua de produtos, de processos e do próprio sistema. Adicionalmente, a IN nº 47 da ANVISA (2019) traz que as tendências relevantes do processo devem ser avaliadas; que a extensão e a frequência da verificação continuada do processo devem ser revisadas periodicamente; que, a qualquer momento, durante todo o Ciclo de Vida do produto, pode ser necessário modificar requisitos, levando em consideração o nível atual de conhecimento e o desempenho do processo; e, ainda, que ferramentas estatísticas devem ser aplicadas, quando julgar-se adequado, para apoiar quaisquer conclusões no que diz respeito à variabilidade e capacidade de um processo, assim como para assegurar o estado de controle (BRASIL, 2019).

Ainda, a *ICH* (2009) considera que o monitoramento do processo produtivo pode englobar análises de tendência à medida que experiências adicionais são adquiridas durante a rotina. Para determinados Espaços de Desenho que utilizam modelos matemáticos, a manutenção periódica pode ser útil para garantir o desempenho do modelo. Por fim, destaca-se que a expansão, a redução ou a redefinição do Espaço de Desenho pode ser requerida, conforme conhecimentos adicionais acerca do processo são obtidos.

## 5. CONCLUSÃO

No desenvolvimento deste trabalho foi possível realizar uma revisão narrativa acerca da *QbD*, a qual elucidou e exemplificou os nove elementos que contemplam essa abordagem, demonstrando ferramentas que podem ser utilizadas para a sua aplicação. Ainda, foi discutido brevemente o processo de desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, sendo conceituadas e comparadas as diferentes abordagens adotadas: *Quality by Design*, *Quality by Testing* e Híbrida.

A *Quality by Design* mostra-se uma abordagem sistemática e eficiente para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, levando a obtenção de processos produtivos mais robustos e com melhor desempenho e de formulações com características de qualidade otimizadas. Além disso, conduz a um conhecimento criterioso acerca do produto e do processo, propiciando medidas de controle mais assertivas e resoluções mais eficazes para adversidades que podem ocorrer ao longo do Ciclo de Vida do produto. Ao longo deste trabalho, foram relatadas diversas vantagens para a aplicação da *QbD*, como a redução dos custos e do tempo associados ao desenvolvimento, a maior facilidade no escalonamento e a diminuição da necessidade de submissão de pós-registros pelas indústrias farmacêuticas.

A *QbD* mostra-se uma tendência no ramo da tecnologia farmacêutica, tendo em vista a crescente harmonização regulatória mundial, com a ANVISA e diversas outras agências reguladoras de medicamentos do mundo integrando o corpo de membros da *ICH*. Dessa maneira, a abordagem *Quality by Testing (QbT)* está se tornando ultrapassada. Espera-se que, cada vez mais, os critérios regulatórios da ANVISA sejam aperfeiçoados e tornem-se mais exigentes, levando à necessidade de adaptação das indústrias farmacêuticas brasileiras frente a novas diretrizes e normativas que estão propensas a surgir.

Vale ressaltar que a *QbD*, além de ser aplicável ao mercado industrial farmacêutico, conforme mencionado, também pode ser adotada na área acadêmica-científica. Essa abordagem auxilia na concepção de formulações e de alternativas terapêuticas inovadoras, considerando que proporciona um delineamento sistemático e racional, o que conduz ao alcance de resultados promissores. Diversos são os exemplos relatados em literatura científica que obtiverem resultados satisfatórios com a aplicação da *QbD*, sendo que os mais discutidos neste trabalho foram 8 (oito), publicados entre os anos de 2016 e 2020.

Por fim, salienta-se que a abordagem *Quality by Design* pretende fornecer um medicamento que esteja dentro do perfil de qualidade pretendido, seguro e eficaz ao paciente. Além disso, é válido enfatizar que a concepção de qualidade deve ser introduzida desde o planejamento e delineamento do produto, logo, desde o início de seu Ciclo de Vida.

## REFERÊNCIAS

- AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin M. G. **Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines**. 5ª Ed., Estados Unidos: Elsevier, 2018.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH**. 18 out. 2018. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=5026576&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich&inheritRedirect=true](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5026576&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich&inheritRedirect=true). Acesso em: 04 out. 2021.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), DIRETORIA COLEGIADA. **Instrução Normativa – IN nº 47 de 21 de agosto de 2019**. Diário Oficial da União, ed. 162, seção 1, p. 96, 22 ago. 2019.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), DIRETORIA COLEGIADA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 200 de 26 de dezembro de 2017**. Diário Oficial da União, ed. 20, seção 1, p. 63, 29 jan. 2018.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), DIRETORIA COLEGIADA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019**. Diário Oficial da União, ed. 162, seção 1, p. 64, 22 ago. 2019.
- BADAWI, N. *et al.* Development of Pomegranate Extract-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Quality by Design Approach to Screen the Variables Affecting the Quality Attributes and Characterization. **ACS Omega**, v. 5, p. 21712-21721, ago. 2020.
- BEG, Sarwar *et al.* **Pharmaceutical Drug Development and Process Optimization: Effective Use of Quality by Design**. Estados Unidos: Apple Academic Press, 2020.
- CUNHA, S. *et al.* Using the quality by design (QbD) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: A review. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, Portugal, v. 27, p. 102206, 2020.
- GRANGEIA, H. B. *et al.* Quality by Design in Pharmaceutical Manufacturing: a systematic review of current status, challenges and future perspectives. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Portugal, dez. 2019.
- HALES, D. *et al.* A quality by design (QbD) study on enoxaparin sodium loaded polymeric microspheres for colon-specific delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, România, vol. 100, p. 249-261, jan. 2017.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8(R2)**. 4ª versão, ago. 2009.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Harmonised Tripartite Guideline: Quality Risk Management**. 5ª versão, nov. 2005.

JAMEEL, Feroz *et al.* **Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development**. V. 18, Estados Unidos: Springer, 2015.

NAKAS, A. *et al.* Quality Risk Management and Quality by Design for the Development of Diclofenac Sodium Intra-articular Gelatin Microspheres. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, Grécia, v. 21., p. 127, abr. 2020.

NARS, A. M. *et al.* Quality by Design for the Development and Analysis of Enhanced In-Situ Forming Vesicles for the Improvement of the Bioavailability of Fexofenadine HCl In Vitro and In Vivo. **Pharmaceutics**, Egito, v. 12, p. 409, abr. 2020.

PALLAGI, E. *et al.* Initial Risk Assessment as part of the Quality by Design in peptide drug containing formulation development. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Hungria, v. 122, p. 160-169, jul. 2018.

PATEL, G. M.; SHELAT, P. K.; LALWANI, A. N. QbD based development of proliposome of lopinavir for improved oral bioavailability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Índia, v. 108, p. 50-61, ago. 2016.

PATIL, S. *et al.* Quality by design-enabled development and characterisation of nanocarrier of azithromycin. **Current Medicine Research and Practice**, Índia, v. 10, p. 272, dez. 2020.

REKLAITIS, Gintaras V.; SEYMOUR, Christine; GARCÍA-MUNOZ, Salvador. **Comprehensive Quality by Design for Pharmaceutical Product Development and Manufacture**. Estados Unidos: John Wiley & Sons, 2017.

ROWE, Raymond C.; SHESKEY, Paul J.; Quinn, Marian E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6ª Ed., Estados Unidos: Pharmaceutical Press, 2009.

SHAH, B. *et al.* Intranasal delivery of venlafaxine loaded nanostructured lipid carrier: Risk assessment and QbD based optimization. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Índia, v. 33, p. 37-50, mar. 2016.

SHARGEL, Leon; KANFER, Isadore. **Generic Drug Product Development: Solid Oral Dosage Forms**. 2ª Ed, v. 129, Estados Unidos: Taylor & Francis Group, 2014.

SONI, G. *et al.* Quality by design (QbD) approach in processing polymeric nanoparticles loading anticancer drugs by high pressure homogenizer. **Heliyon**, Índia, v. 6, abr. 2020.

SREEHARSHA, N. *et al.* Development of Metronidazole Loaded Chitosan Nanoparticles Using QbD Approach - A Novel and Potential Antibacterial Formulation. **Pharmaceutics**, Arábia Saudita, v. 12, p. 920, set. 2020.

VITORINO, C. *et al.* QbD-driven development of intranasal lipid nanoparticles for depression treatment. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Portugal, abr. 2020.

XU, X. *et al.* Application of quality by design to formulation and processing of protein liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, Estados Unidos, v. 434, p. 349-359, jun. 2012.

YOUSSEF, A. A. A. *et al.* Design of Topical Ocular Ciprofloxacin Nanoemulsion for the Management of Bacterial Keratitis. **Pharmaceutics**, Egito, v. 14, p. 210, mar. 2021.