

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

JOÃO VÍTOR FRANÇA DA ROSA FERREIRA CINTRA

***QUALITY BY DESIGN NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA***

SÃO CARLOS -SP
2024

JOÃO VÍTOR FRANÇA DA ROSA FERREIRA CINTRA

QUALITY BY DESIGN NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de bacharel em Química com ênfase Tecnológica.

Orientador: Prof. Dr. Renato Lajarim Carneiro

São Carlos-SP
2024

França da Rosa Ferreira Cintra, João Vítor

QUALITY BY DESIGN NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
/ João Vítor França da Rosa Ferreira Cintra -- 2024.
59f.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos,
campus São Carlos, São Carlos

Orientador (a): Renato Lajarim Carneiro

Banca Examinadora: Edenir Rodrigues Pereira-Filho,
Pedro Pôssa de Castro

Bibliografia

1. Quality by Design. 2. Pharmaceutical production. 3.
Design of Experiments. I. França da Rosa Ferreira
Cintra, João Vítor. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática
(SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 6/2024/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso

Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOÃO VÍTOR FRANÇA DA ROSA FERREIRA CINTRA

QUALITY BY DESIGN NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso

Universidade Federal de São Carlos - Campus São Carlos

São Carlos, 24 de janeiro de 2024

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Prof. Dr. Renato Lajarim Carneiro
Membro da Banca 1	Prof. Dr. Edenir Rodrigues Pereira-Filho
Membro da Banca 2	Dr. Pedro Pôssa de Castro



Documento assinado eletronicamente por **Caio Marcio Paranhos da Silva, Professor(a)**, em 29/01/2024, às 14:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **1341217** e o código CRC **F20F19EE**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.002234/2024-13

SEI nº 1341217

Modelo de Documento: Grad: Defesa TCC: Folha Aprovação, versão de 02/Agosto/2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus amados pais e avós, cujo esforço e dedicação ao trabalho proporcionaram as condições necessárias para que eu pudesse desfrutar de uma vida melhor. É graças ao árduo trabalho e sacrifícios deles que tive a oportunidade de buscar a educação e aprimorar meus conhecimentos.

AGRADECIMENTO

Agradeço de coração aos meus amados pais e avós, Alessandra e Matheus, Cecília e Gilberto, por todo o esforço que tiveram para me proporcionarem as condições necessárias para que eu pudesse desfrutar da universidade. Sou eternamente grato pelo constante apoio, amor e incentivo ao longo dos anos. Obrigado por serem os pilares essenciais da minha vida e fundamentais para minhas conquistas.

Agradeço ao meu irmão Luís Antônio, com quem compartilhei o último ano do curso, dividindo não apenas o espaço, mas também histórias memoráveis de São Carlos. Sua companhia foi fundamental para tornar essa fase ainda mais significativa. Agradeço por todas as experiências compartilhadas.

Agradeço à Aline Almeida, minha companheira desde o segundo ano do curso, por compartilhar e acompanhar de perto todas as experiências vivenciadas durante essa jornada na faculdade. Em especial, aos momentos únicos, como os ensaios de tamborim da bateria UFSCar, que guardaremos com carinho na memória e tantas outras histórias de experiências em conjunto na cidade de São Carlos, festas, Tusca, idas aos supermercados e cinemas, caronas, lanchinhos, etc... Sua presença tornou cada etapa mais significativa, e agradeço por termos compartilhado as alegrias e desafios que fizeram desta uma jornada inesquecível.

Agradeço à professora Roberta Urban por ter sido minha orientadora de iniciação científica por mais de 4 anos. Seus ensinamentos nas áreas de química analítica, ambiental, cromatografia e escrita de relatórios foram fundamentais para meu crescimento e abriram portas para ingressar no mercado de trabalho. Sou grato pelos valiosos aprendizados proporcionados.

Agradeço também aos meus entes queridos que já não estão mais aqui, mas que sempre desejaram por este momento. Minha sincera gratidão aos meus avós Fernando e Helena, e aos meus bisavós, Rubis e Jovina, Joaquim e Luzia.

RESUMO

Este trabalho sintetiza a abordagem do Quality by Design (QbD) no âmbito da produção farmacêutica. O início da pesquisa foca na essência do QbD, destacando sua aplicação inovadora no desenvolvimento de medicamentos. A ênfase inicial recai sobre a identificação e controle dos Critical Material Attributes (CMA's) e Critical Process Parameters (CPP's), elementos essenciais para garantir a qualidade do produto desde as fases iniciais do processo até a produção em larga escala. A pesquisa aborda de maneira abrangente as técnicas de avaliação de riscos, proporcionando uma compreensão de como esses fatores impactam o desempenho dos processos de produção. Um estudo de caso prático na indústria farmacêutica, utilizando o genérico Acetriptan de 20 mg, é apresentado na pesquisa. Por meio desse exemplo, são demonstrados os intervalos aceitáveis, evidenciando como os atributos dos materiais de entrada e os parâmetros do processo influenciam a qualidade do produto intermediário e final, permitindo a identificação e o controle eficiente de fatores críticos ao longo do ciclo de produção. A ferramenta central do QbD é o Delineamento Experimental (DoE, do inglês *Design of Experiments*), a qual é demonstrada abrangendo diferentes estágios, sendo a triagem, otimização e avaliação da robustez do processo. O Design Space (DS) é apresentado como um elemento desejável do QbD, proporcionando uma compreensão clara das variáveis e faixas para garantir uma produção consistente e de qualidade. Exemplos gráficos, como gráficos de contorno (*contour plots*) e tridimensionais, são discutidos como meios eficazes de representar o DS. Além disso, mostra-se a necessidade de uma apresentação regulatória abrangente ao submeter um estudo de QbD às agências reguladoras. O trabalho oferece uma análise abrangente do QbD na indústria farmacêutica, demonstrando sua aplicação prática, ferramentas-chave, e a relevância para assegurar a qualidade e consistência na produção farmacêutica.

Palavras-chave: Qualidade por concepção; Produção farmacêutica; Delineamento experimental.

ABSTRACT

This work synthesizes the Quality by Design (QbD) approach in the context of pharmaceutical production. The beginning of the research focuses on the essence of QbD, highlighting its innovative application in drug development. The initial emphasis is on the identification and control of Critical Material Attributes (CMA's) and Critical Process Parameters (CPP's), essential elements to ensure product quality from the early stages of the process to large-scale production. The research comprehensively addresses risk assessment techniques, providing an understanding of how these factors impact the performance of production processes. A practical case study in the pharmaceutical industry, using the generic drug Acetriptan 20 mg, is presented in the research. Through this example, acceptable ranges are demonstrated, showing how the attributes of input materials and process parameters influence the quality of the intermediate and final product, allowing for the efficient identification and control of critical factors throughout the production cycle. The central tool of QbD, Design of Experiments (DoE), is demonstrated across different stages, including screening, optimization, and process robustness evaluation. The research uses the practical example of Acetriptan formulation development to highlight how DoE contributes to the identification of optimal conditions, critical and non-significant factors, as well as interactions between variables. The Design Space (DS) is presented as a desirable element of QbD, providing a clear understanding of variables and ranges to ensure consistent and quality production. Graphic examples, such as contour plots and three-dimensional graphs, are discussed as effective means of representing the DS. Additionally, the need for a comprehensive regulatory presentation when submitting a DS to the FDA is demonstrated, including a clear description, variable interactions, justification data, and the relationship with unit operations. The work offers a comprehensive analysis of QbD in the pharmaceutical industry, demonstrating its practical application, key tools, and relevance in ensuring quality and consistency in pharmaceutical production.

Keyword: Quality by Design; Pharmaceutical production; Design of Experiments.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Representação gráfica dos possíveis benefícios atingidos pela implementação do QbD	18
Figura 02 – Visão geral de um processo típico de gestão do risco à qualidade	23
Figura 03 – Exemplo Diagrama de Ishikawa	30
Figura 04 – Mapa de processo para comprimidos	31
Figura 05 - Efeito do PSD do IFA e do nível do desintegrante na dissolução em minutos (dureza alvo do comprimido de 12,0 kP)	39
Figura 06 - Efeito do PSD do IFA e do percentual de celulose microcristalina na combinação com lactose na uniformidade de conteúdo do comprimido (%CV)	40
Figura 07 - Efeito do PSD do IFA e do percentual de celulose microcristalina na combinação com lactose na fluidez do pó (ffc)	40
Figura 08 - Gráfico de sobreposição - efeito das variáveis de formulação de acetriptan nas respostas	42
Figura 09 - Gráfico de superfície de resposta da dissolução em função de dois parâmetros	45
Figura 10 - Gráfico de contorno da dissolução apresentado na figura 09	45
Figura 11 - Design Space para os parâmetros de granulação, definido por uma combinação não linear (dissolução >80%)	46
Figura 12 - Design Space para os parâmetros de granulação, definido por uma combinação não linear de suas faixas (dissolução >80%)	46
Figura 13 - Gráfico de contorno da dissolução em função dos Parâmetros 1 e 2	47
Figura 14 - Gráfico de contorno da friabilidade em função dos Parâmetros 1 e 2	48
Figura 15 – Design Space proposto, composto pela região de sobreposição das faixas de friabilidade e/ou dissolução	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: QTPP de comprimidos genéricos de Acetripán, 20 mg	20
Tabela 02: QTPP para um carreador lipídico nanoestruturado carregado com venlafaxine	21
Tabela 03: CQA's de comprimidos genéricos de Acetripán, 20 mg	25
Tabela 04: Avaliação inicial de riscos das variáveis de formulação	35
Tabela 05: DoE Fatorial Completo 2 ³ para Estudar Excipientes Intragranulares e PSD Do IFA	36
Tabela 06: Resultados do DOE para Excipientes Intragranulares e PSD do IFA	37
Tabela 07: ANOVA do modelo ajustado para o efeito de curvatura	38
Tabela 08: ANOVA do modelo não ajustado	39
Tabela 09: Composição teste dos Comprimidos Genéricos de Acetripán, 20 mg	42
Tabela 10: Control Strategy para Comprimidos Genéricos de Acetripán, 20 mg	51

LISTA DE SIGLAS

ANDA – Abbreviated New Drug Application
ANOVA – Análise de Variância
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF - Boas Práticas de Fabricação
CMA - Critical Material Attributes
CPP - Critical Process Parameter
CQA - Critical Quality Attributes
CS - Control Strategy
CV – Coeficiente de Variância
DoE - Design of Experiments
DS - Design of Space
EMA – European Medicines Agency
FDA – Food and Drug Administration
FFC – Coeficiente de função de Fluxo
HPLC – High-Performance Liquid Chromatography
ICH – International Conference Harmonization
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
NIR – Near-Infrared Spectroscopy
NMT – No More Than
OFAT – One-Factor-at-a-time Method
PSD – Particle Size Distribution
QbD - Quality by Design
QbT – Quality by Testing
QRA – Quality Risk Assessment
QTTP - Quality Target Product Profile
RLD – Reference Listed Drug
USP – United States Pharmacopeia
WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVOS	14
3.	FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE <i>QUALITY BY DESIGN</i>	15
3.1	Definição e histórico	15
3.2	Benefícios e razões para implementar	17
4.	ELEMENTOS DO <i>QUALITY BY DESIGN</i>	18
4.1	<i>Quality Target Product Profile</i>	18
4.1.1	Definição e importância	18
4.1.2	Exemplos na indústria farmacêutica	19
4.2	<i>Critical Quality Attributes</i>	21
4.2.1	Definição e relação com a qualidade do produto	21
4.2.2	Métodos e ferramentas para identificar CQA's	22
4.2.3	Exemplos na indústria farmacêutica	24
4.3	<i>Critical Material Attributes e Critical Process Parameter</i>	26
4.3.1	Definição e relação com a qualidade do produto	26
4.3.2	Métodos e ferramentas para controlar CMA's e CPP's	27
4.3.3	Exemplos na indústria farmacêutica	30
4.4	<i>Design of Experiments</i>	32
4.4.1	Definição e importância	32
4.4.2	Exemplos na indústria farmacêutica	34
4.5	<i>Design Space</i>	42
4.5.1	Definição e importância	42
4.5.2	Exemplos na indústria farmacêutica	44
4.6	<i>Control Strategy</i>	48
4.6.1	Definição e importância	48
4.6.2	Exemplos na indústria farmacêutica	50
5.	CONCLUSÃO	53
6.	REFERÊNCIAS	54

1. INTRODUÇÃO

A garantia de qualidade é um pilar essencial em diversos setores, incluindo a indústria farmacêutica. Neste contexto, a qualidade dos medicamentos é uma preocupação primordial. Para atender a essas demandas, os medicamentos devem ser desenvolvidos e fabricados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e outros critérios operacionais, todos devidamente registrados em documentos formais aprovados pelas agências regulatórias competentes (Dias, 2013).

Os sistemas de qualidade, em qualquer setor, são compostos por elementos dinâmicos interconectados que estão intrinsecamente ligados às operações de entrada e saída, visando assegurar que as necessidades tanto dos clientes externos quanto internos, sejam atendidas. Para garantir a eficácia desses sistemas, é imperativo que eles sejam estruturados de acordo com as normas e regulamentações específicas, visando este fato, pode-se citar alguns padrões internacionais amplamente reconhecidos, como o *Food and Drug Administration* (FDA), os Relatórios Técnicos da *World Health Organization* (WHO) e a *International Conference Harmonization* (ICH) (Dias, 2013).

No Brasil, há a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que a partir da resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022, preconiza as diretrizes gerais da BPF de medicamentos, demonstrando que o sistema de qualidade farmacêutico deve ser robusto, de modo que os fabricantes garantam a qualidade, eficácia e a finalidade pretendida de seus medicamentos, sem que causem riscos à saúde dos pacientes (Brasil, 2022).

A partir disso, nota-se a presença do conceito de *Quality by Design* (QbD), introduzido na indústria farmacêutica em 2006, por meio da ICH Q8. O QbD é uma abordagem sistemática que começa com metas predefinidas e enfatiza a compreensão profunda do produto e de seu processo, bem como o controle baseado em evidências científicas e a gestão de riscos de qualidade (Kayrak-Talay, 2012).

Vale destacar que essa abordagem pode abranger todo o ciclo de vida do medicamento, desde a fase de desenvolvimento da formulação até a produção e distribuição, com o objetivo de melhorar sua qualidade e reduzir seus custos.

Uma característica importante do QbD é a flexibilidade operacional que oferece, desde que os atributos do produto permaneçam dentro dos limites

previamente aprovados, permitindo a produção eficiente de produtos de alta qualidade, com menos supervisão regulatória (Tomba, 2013).

A implementação do QbD incentivou as empresas farmacêuticas a incorporarem abordagens sistemáticas para agilizar o desenvolvimento de novos produtos. Segundo esse conceito, a qualidade deve ser contemplada desde sua concepção, com uma compreensão aprofundada das interações entre o produto e os parâmetros que afetam todo o processo (Tomba, 2013).

Com o uso do QbD, há um envolvimento da abordagem interconectada que se desenvolve progressivamente durante sua implementação, com foco nos aspectos críticos da qualidade do produto em desenvolvimento. Inicialmente, se estabelece o *Quality Target Product Profile* - QTPP com base nos *Critical Quality Attributes* – CQA's, em seguida, identifica-se os *Critical Material Attributes* – CMA's e os *Critical Process Parameters* – CPPs', aprimorando assim o conhecimento do produto e de seu processo. Nesse procedimento, também é criado o *Design Space* - DS, sendo o intervalo definido de variações aceitáveis para parâmetros do processo que garantem a qualidade do produto (Garcia, 2014).

Além disso, o QbD envolve a criação de uma *Control Strategy* - CS que engloba especificações e todas as etapas da manufatura, visando aprimorar a capacidade do processo e promover a melhoria contínua (Garcia, 2014).

Sendo assim, a implementação bem-sucedida do QbD também depende do uso de ferramentas auxiliares, como a gestão do conhecimento, a gestão de riscos de qualidade e a aplicação de *Design of Experiments* - DoE, ferramentas essas que desempenham um papel fundamental na otimização dos processos e no desenvolvimento de produtos farmacêuticos de alta qualidade (Garcia, 2014).

Com isto em mente, o objetivo deste trabalho visa, a partir de uma revisão bibliográfica, analisar como o QbD vem sendo implementado na indústria farmacêutica, a sua relação com a qualidade final dos produtos e demonstrar exemplos práticos de utilização destes conceitos.

2. OBJETIVOS

Este trabalho objetiva realizar uma revisão bibliográfica sobre o QbD na indústria farmacêutica, abordando os elementos principais dessa abordagem sistemática de gestão da qualidade, trazendo artigos, reviews, legislações aplicadas,

assim como exemplos e ferramentas dessa abordagem.

3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE *QUALITY BY DESIGN*

3.1 Definição e histórico

QbD é definido como: “uma abordagem sistemática para o desenvolvimento de produtos que começam com objetivos predefinidos e enfatizam a compreensão e o controle de processos e produtos, com base em uma ciência sólida e um gerenciamento de riscos de qualidade” (ICH Q8, 2009).

A primeira abordagem do tema ocorreu no livro de Joseph M. Juran, *Juran On Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Services* (Juran, 1992), em que este autor destaca a necessidade da garantia de qualidade dos produtos e dos serviços estarem, desde o início do planejamento, utilizando-se da estatística para assegurar a qualidade, seguindo assim uma abordagem estrutural planejada (Jain, 2014).

A crise do petróleo dos anos 70, serviu de motivação para implementação desses conceitos na indústria automobilística, inicialmente pela Toyota, afim de obter melhor eficiência do uso de combustíveis, além de aumentar a segurança e qualidade dos seus veículos (Rivero, 2015). Porém, os conceitos aplicados nessa época eram na verdade o *Quality by Testing* - QbT, que abrangiam testes das matérias-primas, processos de fabricação, teste de materiais em processo e testes dos produtos finais (Jain, 2014).

Com a crescente concorrência global, a indústria farmacêutica enfrenta uma necessidade urgente de aprimorar seu desempenho operacional e a qualidade de seus produtos, isso envolve a redução do tempo de desenvolvimento para o lançamento de um novo produto no mercado, e a garantia de sua qualidade e conformidade regulatória. Além disso, visa-se a redução de custos de produção e a minimização de desperdícios na linha de produção. Diante disso, tornou-se essencial adotar abordagens sistemáticas para implementações de novas linhas de produção.

O QbD está no campo de planejamento de qualidade, sendo um dos três pilares proposto por Joseph M. Juran, os outros dois são a melhoria de qualidade e o controle de qualidade. Nesse princípio, há a orientação que a qualidade deve começar

antes do início da produção e alocação de capital, ou seja, os objetivos de qualidade devem ser estabelecidos logo de início e o desenvolvimento do produto deve atingir esses objetivos, desenvolvendo processos capazes de entregar tais produtos, estabelecendo ferramentas de controle e conduzindo as operações de forma consistente. O QbD é focado ainda, em atender aos requisitos do cliente de forma consistente e eficiente, mais especificamente, a qualidade deve estar incorporada desde o processo de incorporação e desenvolvimento (Reis, 2020).

O início desse modelo na indústria farmacêutica ocorreu no começo do século 21, quando a FDA recomendou uma melhora à garantia de segurança do paciente através da integração da ciência e da avaliação/gestão de riscos nas atividades de desenvolvimento e fabricação. Hoje em dia, nota-se uma colaboração global envolvendo a FDA e outras agências reguladoras, como a agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o ICH, com isso, vários documentos de orientações farmacêuticas foram emitidos: ICH Q8; Q9; Q10; Q11; Q12; e Q13 (Reis, 2020).

A qualidade é um tema transversal, podendo ter diferentes reflexões e atuações, não sendo um conceito rígido e imutável, com diferentes abordagens e entendimentos, mas nenhum anula outro, sendo necessário avalia-lo como um todo. Segundo o guia ICH Q8, a qualidade é definida como “adequabilidade de uma substância de uso farmacêutico ou medicamento à sua utilização pretendida”. Já o ICH Q9, a define como “grau a que o conjunto de propriedades intrínsecas de um produto, sistema ou processo preenche os requisitos”. Há também a definição de Janet Woodcock (Ex-Comissária Interina da FDA), que diz que a qualidade farmacêutica é a “cedência de um produto farmacêutico livre de contaminações que transmita consistentemente o benefício terapêutico prometido ao consumidor” (Garcia, 2014).

Pra se ter uma ideia do quão recente é a abordagem de QbD no registro de medicamentos, o primeiro medicamento da história aprovado pela FDA com elementos de QbD foi o Januvia, da farmacêutica Merck em 2006, um medicamento utilizado para tratamento da diabetes tipo 2. Pode-se citar ainda o primeiro medicamento aprovado com um DS definido, sendo o Gazyva (obinutuzumabe), da farmacêutica Genentech (Roche), apresentado em 2013 ao FDA (Reis, 2020).

3.2 Benefícios e razões para implementar

Diversas vantagens da abordagem QbD são reconhecidas por diferentes autores, que demonstram diferentes pontos de vista, vindos de diferentes setores, como as agências reguladoras, indústrias e academia.

Os benefícios do QbD geram impactos positivos nas ações regulatórias necessárias para a manutenção de portfólio e geração de negócios, devido à capacidade de se ter mais controle da linha de produção, trazendo segurança nas tomadas de decisões com os dados estatísticos que esta ferramenta possibilita ter.

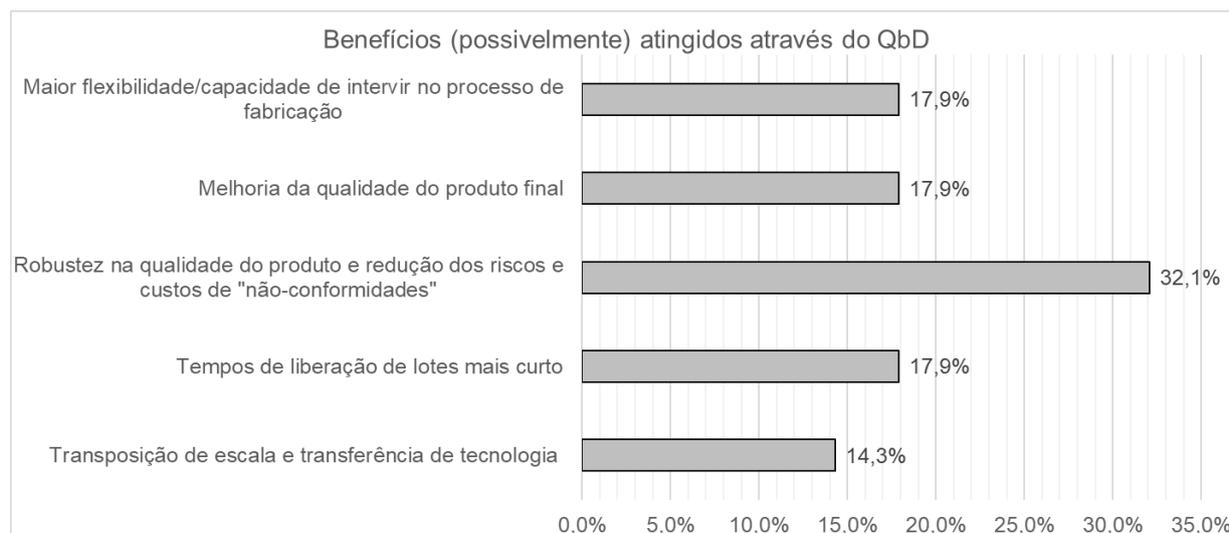
Assim, pode-se ter uma redução de exigências que a ANVISA realiza na conferência de registro de um novo medicamento e também uma flexibilidade/redução de ações pós-registro, devido ao fato de que certas alterações já podem ter sido planejadas na fase de desenvolvimento do medicamento. Há também uma facilidade para internacionalizar o produto, devido grande parte das agências sanitárias reguladoras padronizam suas exigências permitindo utilizar o conceito QbD, portanto há uma linguagem universal de desenvolvimento, tornando a globalização de medicamentos possível (Sugimoto, 2023).

A flexibilidade regulatória proposta pela aplicação do QbD para produtos existentes é reconhecida pelo ICH, principalmente no que envolve decisões regulatórias baseadas no risco e na redução da necessidade de submissões de pós-registros por parte das indústrias, considerando o estabelecimento prévio do *design space* (Mineto, 2021).

Entre outros benefícios desta ferramenta, destaca-se também a minimização de lotes rejeitados, a mitigação de desvios e custos com investigações, além da minimização de problemas de descumprimento regulatório, aprendizado organizacional como um ativo para o futuro, melhores decisões no desenvolvimento e empoderamento do corpo técnico (Nadpara, Thumar, et al. 2012).

No trabalho de Garcia (2014), foram realizadas algumas questões a indústrias farmacêuticas localizadas em Portugal, sendo umas dessas relacionada aos benefícios que a implementação do QbD trouxe a empresa, onde foi constatado que a resposta mais escolhida foi “maior robustez na qualidade do produto final, com diminuição dos riscos de “não conformidade” e custos associados” (32,1%), como evidenciado na Figura 1.

Figura 01 - Representação gráfica dos possíveis benefícios atingidos pela implementação do QbD



Fonte: Adaptado de Garcia, 2014

4. ELEMENTOS DO QUALITY BY DESIGN

4.1 Quality Target Product Profile

4.1.1 Definição e importância

O QTPP consiste em um resumo prospectivo das características de qualidade e segurança a serem atingidas por um medicamento, considerando sua forma farmacêutica, dosagem, sistema de administração, biodisponibilidade e estabilidade. Esse perfil é a base do planejamento de desenvolvimento do produto, onde essas considerações incluem o uso pretendido do fármaco, sistema de embalagem do produto final, características farmacocinéticas e critérios de qualidade do medicamento (esterilidade, pureza, estabilidade e liberação do medicamento) (ICH 8). Somente elementos relevantes para o paciente devem ser abordados no QTPP, como por exemplo, a dureza do comprimido não é abordada nesse quesito, porém pode ser incluída como uma especificação de monitoramento do processo de fabricação. Outro exemplo que pode ser mencionado é o tamanho das partículas, se for crítico para a dissolução de um produto oral sólido, logo o QTPP deverá incluir a taxa de dissolução, mas não o tamanho da partícula (Jain, 2014).

Para um produto inovador, esta ferramenta é desenvolvida pela empresa responsável, porém no caso de genéricos, o QTPP já está definido pelo medicamento

de referência, logo deve possuir o mesmo QTPP que o medicamento referência (Jain, 2014). Assim, todo medicamento genérico terá seu início de desenvolvimento com base em atributos pré-estabelecidos, resultando em uma formulação robusta, com o processo de fabricação melhorado e que garanta a qualidade (FDA, 2011).

A importância do QTPP também reside em aspectos como:

- **Facilitação da comunicação**, pois fornece uma estrutura clara entre as equipes envolvidas no desenvolvimento e produção, ajudando a garantir que todas as partes tenham uma compreensão comum das metas de qualidade;
- **Eficiência de trabalho**, pois orienta os processos desde a fase inicial, tornando o trabalho mais eficiente, evitando retrabalhos e otimizações;
- **Orientação para o desenvolvimento do processo**, pois auxilia como base de identificação de CQA's, ajudando na orientação do processo de fabricação, diminuindo riscos e variações da qualidade do produto final;

4.1.2 Exemplos na indústria farmacêutica

Como o QTPP é utilizado como uma orientação de projeto, ele estabelece as condições de pH, temperatura e umidade que devem ser aplicados nos estudos de solubilidade, estabilidade e compatibilidade. Na pré-formulação ele orienta os métodos de fabricação a serem aplicados, pois está ligando a sua forma final de apresentação desejada (comprimidos, solução, cápsulas, gel, etc). Há também as características organolépticas (cor, odor, sabor), então, durante um estudo de engenharia reversa, essas características devem ser levadas em consideração, para garantir uma boa aceitabilidade do produto genérico pelos pacientes.

Para exemplo de aplicação, será utilizada a referência “Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms” (FDA, 2011), onde é utilizado o genérico Acetriptan de 20 mg. Esse medicamento é do tipo de liberação imediata, com um QTPP definido com base nas propriedades do medicamento referência, considerando o seu rótulo registrado e a população de pacientes pretendida, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 01: QTPP de comprimidos genéricos de Acetripán, 20 mg

Elemento do QTPP	Alvo	Justificativa
Forma farmacêutica	Comprimido	Exigência de equivalência farmacêutica: mesma forma farmacêutica
Design de Dosagem	Comprimido de liberação imediata sem sulco ou revestimento	Design de liberação imediata necessário para atender às alegações do rótulo
Via de Administração	Oral	Exigência de equivalência farmacêutica: mesma via de administração
Dosagem	20 mg	Exigência de equivalência farmacêutica: mesma potência
Farmacocinética	Tempo máx. de liberação imediata em 2,5 horas ou menos; Bioequivalência ao medicamento referência	Requisito de bioequivalência necessário para garantir início rápido e eficácia
Estabilidade	Pelo menos 24 meses de validade	Equivalente ou melhor validade do medicamento de referência
Atributos de Qualidade do Produto	Atributos físicos: Identificação; Ensaio Uniformidade de Conteúdo; Dissolução; Produtos de Degradação; Solventes Residuais; Teor de Água; Limites Microbianos	Requisito de equivalência farmacêutica: Deve atender aos mesmos padrões compendiais ou outros padrões (de qualidade) aplicáveis (ou seja, identidade, ensaio, pureza e qualidade)
Sistema de fechamento do recipiente	Sistema de fechamento do recipiente qualificado para o produto	Necessário para atingir a validade alvo e garantir a integridade do comprimido durante o transporte
Administração/Concordância com rotulagem	Semelhante ao medicamento de referência	A rotulagem do RLD indica que uma refeição rica em gordura aumenta a AUC e C _{max} em 8-12%. O produto pode ser tomado sem considerar a alimentação.
Métodos alternativos de administração	Nenhum	Nenhum é listado no rótulo do medicamento referência

Fonte: Adaptado de FDA, 2011

Outro exemplo a ser demonstrado é referente ao medicamento cloridrato de venlafaxina, observado na Tabela 2, sendo um antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de serotonina e da noradrenalina, foi desenvolvido pela Pfizer e atualmente já apresenta medicamentos genéricos. O QTPP desse medicamento é apresentado no trabalho “Intranasal delivery of venlafaxine loaded nanostructured lipid carrier: Risk assessment and QbD based optimization” (Shah, 2016).

Tabela 02: QTPP para um carreador lipídico nanoestruturado carregado com venlafaxina.

Elemento do QTPP	Alvo	Justificativa
Forma farmacêutica	Entrega de medicamento transportador coloidal	Para direcionamento cerebral e maior capacidade de escapar do Sistema Retículo Endotelial, prolongando assim o tempo de meia vida
Design de Dosagem	NLC (Nanostructured Lipid Carrier)	Fornecer natureza lipídica a medicamentos hidrofílicos e alcançar maior permeação cerebral com liberação sustentada. NLC oferece alta estabilidade, eficiência de encapsulamento superior e redução da liberação do medicamento em comparação com nanopartículas de lipídios sólidos
Via de Administração	Intranasal	Sistema de entrega de medicamentos não invasivo, minimizando a exposição sistêmica e contornando a barreira hematoencefálica
Dosagem	33,75 mg/dia	Força intranasal geralmente aceita (calculada a partir da dose oral)
Estabilidade	Estabilidade a curto prazo por 3 meses em condições refrigeradas (4-8 °C) e temperatura ambiente (25 ± 5 °C)	Período mínimo de 3 meses para estudar a estabilidade da formulação final
Atributos de Qualidade do Produto	Atributos Físicos	Sem separação de fases e ausência de agregação
	Eficiência de Encapsulamento (%EE)	Maior quantidade de fármaco aprisionado, máxima liberação do fármaco da matriz lipídica e, portanto, maior concentração em dose mais baixa
	Tamanho e índice de polidispersão	Com um tamanho menor, uma maior quantidade de medicamento pode ser transportada através do cérebro pela região olfativa na mucosa nasal. Quanto menor o Índice de Polidispersão (PDI), mais uniforme é a distribuição de partículas e maior é a estabilidade da formulação

Fonte: Adaptado de Shah, 2016

4.2 Critical Quality Atributtes

4.2.1 Definição e relação com a qualidade do produto

A identificação dos CQA's, fase subsequente ao estabelecimento do QTPP no desenvolvimento farmacêutico, é crucial para garantir a qualidade do produto final. CQA's são propriedades ou características físicas, microbiológicas, biológicas ou químicas que devem apresentar limites, faixa ou distribuição pré-estabelecidos (ICH

Q8, 2009). Esta ferramenta está associada aos IFA's (Insumo Farmacêutico Ativo), excipientes, intermediários e ao medicamento final; para estes, ele pode incluir propriedades como distribuição do tamanho de partícula, densidade, osmolaridade, pH, polimorfismo, atividade biológica, lipofilicidade e força iônica. Já no quesito de forma farmacêutica final, em medicamentos sólidos, os CQA's definem parâmetros como pureza, concentração, taxa de liberação e a estabilidade do produto, enquanto que para produtos inalados, pode incluir propriedades aerodinâmicas, esterilidade para produtos parenterais e adesão para adesivos transdérmicos. Outros exemplos de atributos de qualidade são, controle de produtos de degradação, verificação de solventes residuais, avaliação do teor de umidade, estabelecimento de limites microbiológicos e análise de atributos físicos, como cor, forma, tamanho, odor e friabilidade. (Lawrence X. Yu, 2008).

Como os CQA's podem ser influenciados por parâmetros multivariados, como interação com outros parâmetros ou atributos do material no processo de fabricação, a listagem de CQA's pode ser modificada ao longo do processo de desenvolvimento, ao contrário do QTPP, devido ao conhecimento e compreensão adquiridos, do produto e do processo (ICH, 2009).

A gestão do risco de qualidade pode ser utilizada para priorizar a lista de potenciais CQAs para avaliação subsequente, avaliando até que ponto a sua variação pode impactar a qualidade do medicamento (ICH, 2009).

4.2.2 Métodos e ferramentas para identificar CQA's

Como a identificação de CQA's é uma parte crucial no desenvolvimento farmacêutico, várias ferramentas de identificação de atributos podem ser utilizadas nesse processo:

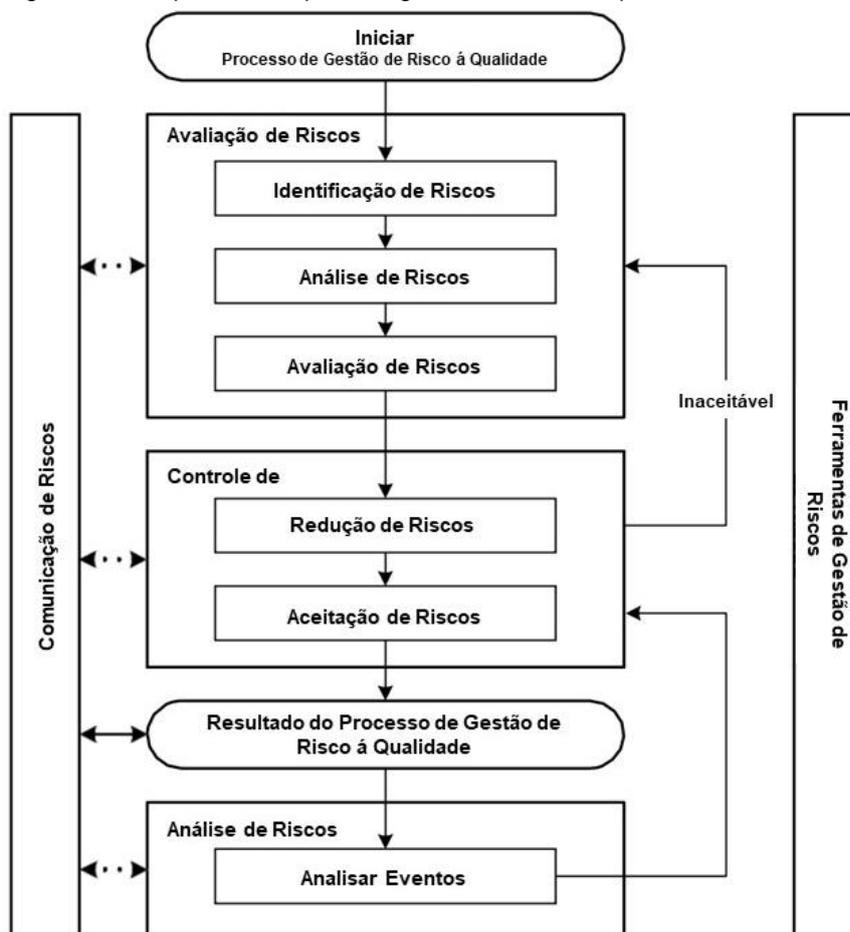
- Compreensão do QTPP;
- Revisão da literatura e dados históricos;
- Estudos de experimentação e desenvolvimento;
- Ferramentas estatísticas avançadas;
- Análise de risco (QRA - Quality Risk Assessment)

O QRA, é uma ferramenta fundamental para identificação de CQA's, pois ela

auxilia na avaliação dos potenciais riscos associados a diferentes atributos de qualidade, além de priorizar aqueles que tem maior impacto na qualidade do produto.

O ICH Q9 é o guia internacional que fornece os princípios e diretrizes para esta implementação de gestão de riscos de qualidade em toda indústria farmacêutica. Segundo este guia, o risco é definido como “a combinação da probabilidade de ocorrência de dano e a gravidade desse dano”, embora cada parte envolvida (pacientes, médicos, indústria e governo) no processo possa ter uma visão diferente da gravidade de dano, a proteção ao paciente deve ser sempre a primordial. Assim para o ICH Q9, o documento oferece uma abordagem sistemática da gestão de riscos à qualidade, fornecendo orientações e ferramentas para esta gestão, para que as tomadas de decisão sejam mais eficazes e consistentes, para isso, o ICH Q9 fornece um diagrama do processo geral de gestão de risco à qualidade, observado na Figura 2 (ICH Q9, 2023).

Figura 02 – Visão geral de um processo típico de gestão do risco à qualidade



Fonte: Adaptado de ICH Q9, 2023

A avaliação de risco consiste em três etapas, sendo identificação de riscos, análise e avaliação dos riscos. Como auxílios para definir claramente esses riscos, três perguntas fundamentais devem ser respondidas:

1. O que pode dar errado?
2. Quais são as chances (probabilidade) de dar errado?
3. Quais são as consequências (gravidade)?

Além disso, a indústria farmacêutica e as agências reguladoras podem avaliar e gerenciar os riscos usando ferramentas reconhecidas de gestão de riscos e/ ou procedimentos internos (por exemplo, procedimentos operacionais padrão) (ICH, 2023).

4.2.3 Exemplos na indústria farmacêutico

Como exemplo de aplicação, será utilizado novamente o trabalho “Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms” (FDA, 2011), onde é utilizado o genérico Acetriptan de 20 mg como exemplo.

Na Tabela 03, nota-se os atributos de qualidade resumidos e se este é considerado um atributo crítico de qualidade. No exemplo, a dosagem, uniformidade de conteúdo, dissolução e produtos de degradação são identificados como CQA's, tendo a capacidade de serem impactados pelas variáveis de formulação e processamento, assim devem ser investigados em estudos subsequentes durante o desenvolvimento do medicamento.

Tabela 03: CQA's de comprimidos genéricos de Acetripán, 20 mg

Atributos de Qualidade do Medicamento	Produto Alvo	É um CQA?	Justificativa
Aparência	Cor e forma aceitáveis pelo paciente. Nenhum defeito visual no comprimido observado.	Não	Cor, forma e aparência não estão diretamente ligados à segurança e eficácia. Portanto, não são críticos. A meta é garantir a aceitabilidade pelo paciente.
Odor	Sem odor desagradável	Não	Em geral, um odor perceptível não está diretamente ligado à segurança e eficácia, mas o odor pode afetar a aceitabilidade pelo paciente e levar a reclamações. Para este produto, nem a substância ativa nem os excipientes têm odor desagradável. Nenhum solvente orgânico será usado no processo de fabricação.
Tamanho	Semelhante ao produto de referência	Sim	O tamanho do comprimido está relacionado à capacidade de engolir; portanto, é crítico. Para facilitar a deglutição, bem como a aceitação e conformidade do paciente com os regimes de tratamento, a meta para tamanho e volume do comprimido é definida como semelhante ao RLD.
Pontuação e Divisibilidade	Marcado e pode ser dividido ao meio	Sim	O comprimido RLD é marcado e rotulado para ser dividido ao meio; assim, a facilidade de divisão é crítica para o design do produto.
Atributos Físicos	Friabilidade (comprimidos inteiros e divididos)	Sim	Uma meta de perda de peso média de no máximo 1,0% é definida de acordo com o requisito e para minimizar reclamações pós-comercialização sobre a aparência do comprimido. Esta friabilidade alvo não afetará a segurança ou eficácia do paciente.
Identificação	Positiva para a substância ativa	Sim	Embora a identificação seja crítica para a segurança e eficácia, este CQA pode ser efetivamente controlado pelo sistema de gestão da qualidade e será monitorado no lançamento do produto. Variáveis de formulação e processo não impactam na identidade.
Teor	(comprimidos inteiros e divididos) 100,0% da declaração no rótulo	Sim	A variabilidade no teor afetará a segurança e eficácia; portanto, o teor é crítico.
Conteúdo	Comprimidos inteiros Uniformidade Comprimidos divididos Conforme a USP <905>	Sim	A variabilidade na uniformidade de conteúdo afetará a segurança e eficácia. A uniformidade de conteúdo de comprimidos inteiros e divididos é crítica.
Produtos de Degradação	Produto de degradação desconhecido individual: no máximo 0,2% Total de produtos de degradação: no máximo 1,0%	Sim	O limite de produtos de degradação é crítico para a segurança do produto. O limite para produtos de degradação desconhecidos individuais está em conformidade com a ICH Q3B. Um limite para os produtos totais de degradação é definido com base na análise do RLD próximo do vencimento. A estrutura molecular da substância ativa não contém grupos funcionais com sensibilidades óbvias à oxidação, hidrólise, ácido, base, luz ou calor, e sua estabilidade foi confirmada em um estudo de degradação forçada. Nenhuma interação química foi observada durante o desenvolvimento do comprimido ou durante os estudos de compatibilidade de excipientes realizados como parte do desenvolvimento do comprimido RLD. Portanto, variáveis de formulação e processo provavelmente não afetarão este CQA.

Continuação da Tabela 3.

Atributos de Qualidade do Medicamento	Produto Alvo	É um CQA?	Justificativa
Solventes Residuais	USP <467> opção 1	Sim	Solventes residuais podem impactar a segurança. No entanto, nenhum solvente é utilizado no processo de fabricação do produto farmacêutico e o produto atende à USP <467> Opção 1. Portanto, variáveis de formulação e processo provavelmente não afetarão este CQA.
Conteúdo de Água	NMT 4,0% p/p	Não	Geralmente, o teor de água pode afetar a degradação e o crescimento microbiano do produto farmacêutico e pode ser um CQA potencial. No entanto, neste caso, o acetriptano não é sensível à hidrólise e a umidade não impactará a estabilidade.
Limites Microbianos	Atende aos critérios relevantes da farmacopeia	Sim	A não conformidade com os limites microbianos impactará a segurança do paciente. No entanto, neste caso, o risco de crescimento microbiano é muito baixo porque a compactação por rolos (granulação a seco) é utilizada para este produto. Portanto, este CQA não será discutido em detalhes durante o desenvolvimento da formulação e do processo.

Fonte: Adaptado FDA, 2011

4.3 Atributos críticos do material e parâmetros críticos de processo

4.3.1 Definição e relação com a qualidade do produto

Os atributos críticos do material (CMA's, do inglês Critical Material Attributes) estão correlacionados com as propriedades de qualquer matéria prima utilizada no processo de obtenção do produto, sejam elas excipientes, IFA's e embalagens. Este conceito estabelece limites para os aspectos físicos, químicos, biológicos e/ou microbiológicos, imprescindíveis para assegurar a qualidade do produto final. O conhecimento prévio é necessário através de investigações e buscas na literatura (FDA, 2012).

A distinção fundamental entre CMA e CQA relaciona-se com o foco de cada uma, enquanto os CQA visam as propriedades finais do produto, buscando atingir um desempenho desejado, os CMA concentram-se em características específicas que as matérias-primas devem possuir para garantir a qualidade desejada no produto final (Pallagi, 2018).

Critical Process Parameters (CPP's) são parâmetros de processo industrial, cuja variabilidade tem impacto direto em algum CQA, onde é necessário ter um bom controle e monitoramento destes processos, ou seja, estes quesitos de processo impactam de maneira crítica o desempenho final do produto (ICH, 2023). Vale

destacar que um processo de fabricação é composto por diversos fatores ligados ao desempenho de equipamentos, como temperatura de secagem, velocidade de mistura e fluxo (ICH, 2023).

Tanto as CMA quanto os CPPs estão intimamente relacionados à formulação e ao processo produtivo, sendo suas escolhas fundamentadas em conhecimentos prévios, experimentação prática e dados provenientes da literatura científica. Vale destacar a importância de modelos matemáticos que são capazes de correlacionar esses dois conjuntos de parâmetros, proporcionando um elevado nível de controle na fabricação industrial. Essa integração eficaz entre CMA, CPP e modelos matemáticos contribui para uma abordagem abrangente e precisa na busca pela excelência na produção de medicamentos (Pallagi, 2018).

4.3.2 Métodos e ferramentas para controlar CMA's e CPP's

A partir do momento que o QTPP e CQA do produto em desenvolvimento são definidos e realizados, pode-se utilizar as ferramentas de gerenciamento de risco de qualidade para classificar e selecionar os CMAs e CPPs, sendo avaliados e controlados dentro de faixas apropriadas para garantir a qualidade desejada do produto (ICH, 2010).

Conforme definido pelo ICH Q9, a análise de risco é “Um processo qualitativo/quantitativo que vincula a probabilidade de ocorrência e a gravidade dos danos”, observa-se que algumas ferramentas possuem a capacidade de detectar o dano e estimar o seu risco, onde este inclui a gravidade do dano, a probabilidade de ocorrência e a sua detectabilidade, portanto, o nível de risco pode sofrer mudanças com as melhorias promovidas pelo gerenciamento de risco. Sendo assim, CPPs e CMAs podem sofrer alterações no ciclo de vida do produto, por exemplo, com a mudança de algum processo de fabricação, ou mudança da rota sintética, alguma variabilidade da matéria-prima, reclamações do produto e instruções da vigilância (ICH, 2010).

A análise de CMA corre em conjunto com a análise de CPP, através das ferramentas de avaliação de risco, porém existem diversos métodos e ferramentas para gestão de risco que são descritas no ICH Q9:

- Análise dos Efeitos dos Modos de Falha (FMEA) → Fornece uma avaliação dos possíveis problemas em processos e seus efeitos nos resultados do produto. Após identificar os problemas, a redução de riscos pode ser utilizada para controlá-los. A FMEA divide a análise de processos complexos em etapas gerenciáveis, afinal é aplicável a equipamentos, instalações e operações de fabricação, portanto identifica elementos vulneráveis no sistema. Seus resultados podem guiar o planejamento, a análise adicional e a alocação de recursos.

- Análise do Nível Crítico, Efeitos e Modos de Falha (FMECA) → Para realizar essa análise, é necessário estabelecer as especificações do produto ou processo. A FMECA ajuda a identificar áreas onde ações preventivas adicionais podem minimizar riscos, especialmente na indústria farmacêutica, focando em falhas nos processos de fabricação. O resultado deste método é uma pontuação de risco relativo para cada modo de falha, usada para classificá-los com base no risco.

- Análise da Árvore de Falha (FTA) → É uma abordagem que examina falhas em produtos ou processos, analisando uma falha por vez, identificando cadeias causais e representando os resultados em uma árvore de modos de falha. Especialistas usam a lógica para descrever combinações de modos de falha em diferentes níveis da árvore, logo é um método muito útil para o entendimento da causa original das falhas, investigando reclamações ou desvios e conseqüentemente garantindo melhorias eficazes.

- Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP) → É uma ferramenta preventiva para garantir a qualidade e segurança do produto. Esta ferramenta envolve sete etapas, incluindo análise de riscos, identificação de pontos críticos de controle e estabelecimento de limites, podendo ser aplicada para o gerenciamento de riscos físicos, químicos e biológicos.

- Análise da Operabilidade de Perigos (HAZOP) → A técnica utiliza "palavras-guia" em discussões sistemáticas para identificar perigos. Essas palavras são aplicadas a parâmetros relevantes, como contaminação e temperatura, buscando detectar desvios potenciais do uso normal. Este processo é realizado por uma equipe experiente, onde a HAZOP torna-se aplicável a processos de fabricação, incluindo produção terceirizada, fornecedores, equipamentos e instalações para substâncias medicamentosas. Nota-se que sua principal utilização se encontra na indústria farmacêutica, buscando avaliar os riscos de segurança do processo, logo seu

resultado é uma lista de operações críticas para facilitar o monitoramento regular de pontos cruciais no processo de fabricação.

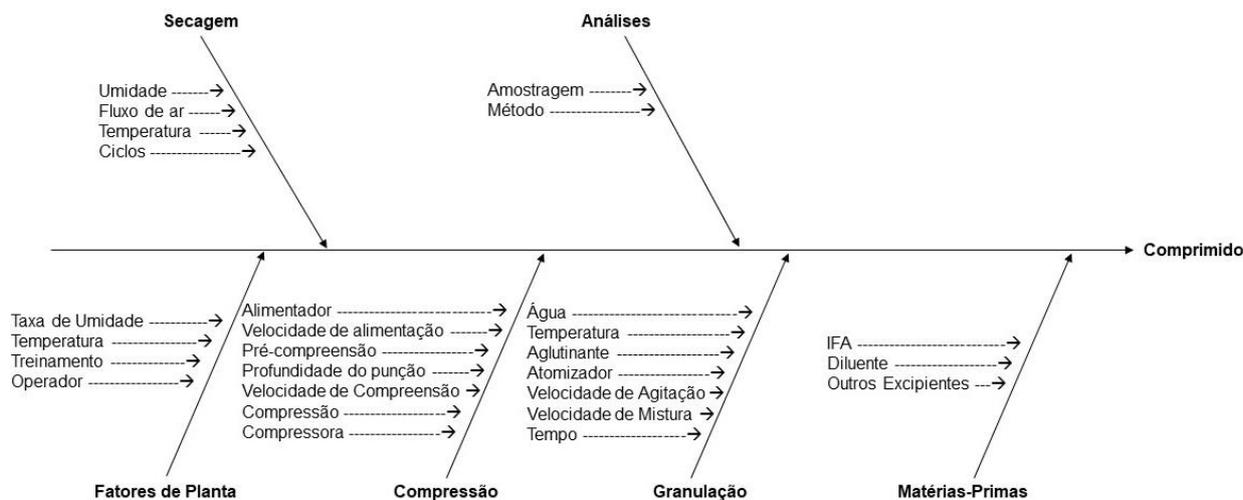
- Análise Preliminar de Perigos (PHA) → É uma ferramenta que utiliza experiência ou conhecimento prévio para identificar futuras situações perigosas, e eventos prejudiciais, avalia ainda a probabilidade de ocorrência de problemas e classifica os perigos com base em sua gravidade e probabilidade, além disso, sugere possíveis medidas corretivas. A PHA pode ser útil também na análise de sistemas existentes, priorização de perigos e no planejamento de produtos, processos e instalações, especialmente no início do desenvolvimento de um projeto.

- Classificação e Filtragem de Riscos → São ferramentas que ajudam na comparação e ordenação dos riscos, envolvendo a avaliação de fatores quantitativos e qualitativos. Essas ferramentas dividem a questão analisada em componentes, que são combinados para formar uma pontuação de risco relativo, facilitando a classificação desses riscos. Essas ferramentas são úteis para priorizar locais de fabricação, no sentido de inspeções e avaliações de riscos de forma quantitativa e qualitativa dentro da mesma estrutura organizacional.

- Ferramentas Estatísticas de Suporte → São úteis na gestão de riscos da qualidade, facilitando a avaliação eficaz de dados, determinando a importância dos conjuntos de dados e melhorando a tomada de decisões.

É possível adaptar essas ferramentas para áreas específicas relacionadas à qualidade de medicamentos, assim, métodos de gestão de risco e ferramentas estatísticas podem ser utilizadas em conjunto. Essa combinação proporciona uma maior flexibilidade, tornando mais simples a aplicação dos princípios de gestão de riscos à qualidade. Nota-se que a formalidade na abordagem dos riscos deve ser ajustada de acordo com a complexidade e importância do problema analisado, refletindo ainda sobre o conhecimento disponível. Uma das técnicas mais simples utilizada na gestão de riscos é a organização dos dados, evidenciando uma facilidade nas tomadas de decisões, podendo ser realizada em forma de fluxogramas, fichas de controle, mapeamento dos processos e diagramas de causa e efeito (Diagrama de Ishikawa, Figura 03) (ICH, 2023).

Figura 03 – Exemplo Diagrama de Ishikawa



Fonte: Adaptado de ICH, 2009

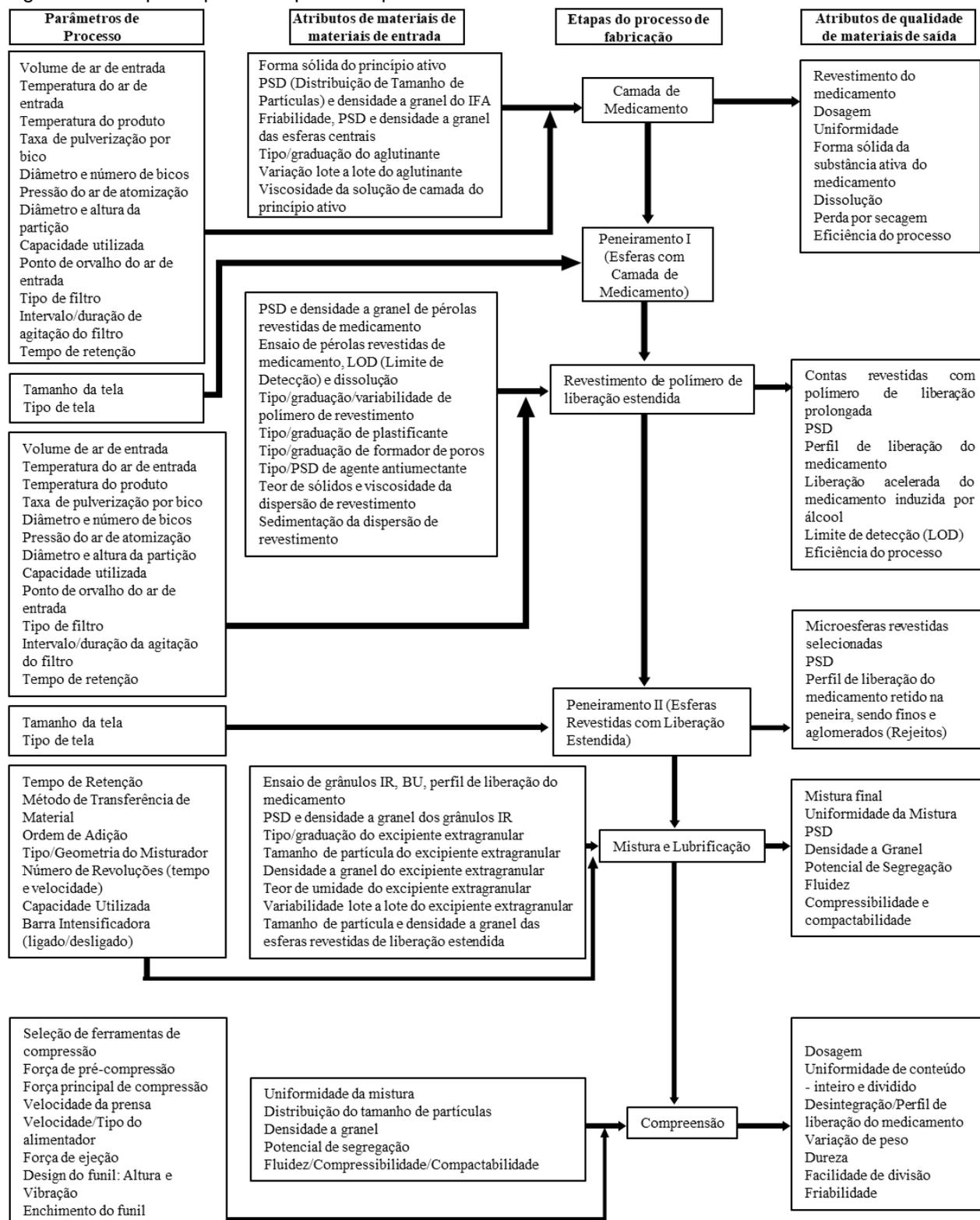
4.3.3 Exemplos na indústria farmacêutica

Utilizando como exemplo o estudo "Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms" (Figura 04) (FDA, 2011), no processo de fabricação do genérico Acetriptan de 20 mg, são aplicadas técnicas de avaliação de riscos para identificação das CMA's e CPP's. Essa abordagem visa determinar níveis e intervalos dos parâmetros que podem influenciar o desempenho do processo.

Inicialmente, são estabelecidos intervalos aceitáveis e um mapa do processo é elaborado, listando todas as etapas unitárias na fabricação. Esse mapa também destaca como os atributos dos materiais de entrada e os parâmetros do processo podem potencialmente afetar a qualidade do produto intermediário e final.

Os atributos das matérias-primas recebidas e os parâmetros da primeira etapa unitária impactam diretamente na qualidade do material de saída (produto intermediário), determinando a qualidade do próximo intermediário, logo este ciclo repete-se até a última operação unitária, onde o produto acabado é fabricado e seus atributos de qualidade são avaliados. Esse método permite a identificação e controle eficaz de fatores críticos ao longo do processo de produção (FDA, 2011).

Figura 04 – Mapa de processo para comprimidos



Fonte: Adaptado de FDA, 2011

4.4 Design of Experiments

4.4.1 Definição e importância

O delineamento ou planejamento de experimentos (DoE, do inglês Design of Experiments) desempenha um papel crucial no desenvolvimento farmacêutico, sendo uma estratégia estruturada e organizada para se obter informações valiosas a partir de dados experimentais. O seu objetivo é planejar experimentos com base no objeto de estudo, destacando os fatores mais relevantes entre variáveis pouco conhecidas e minimizando o número de experimentos e economia de tempo (Bezerra, 2017).

No contexto do QbD, o DoE assume um papel central, com objetivos específicos: identificar os principais fatores que afetam os CQAs no estágio inicial (DoE de triagem); determinar os valores dos fatores que maximizam o desempenho do produto e do processo (DoE de otimização); e demonstrar que as faixas de operação resultarão em um produto aceitável em várias condições (DoE de robustez). O sucesso do DoE depende do modelo subjacente utilizado para descrever a relação entre entradas e saídas, com a complexidade variando de acordo com a fase do estudo (Reis, 2020).

O DoE permite aos farmacêuticos manipular sistematicamente fatores conforme um design preestabelecido, revelando as relações entre as variáveis de entrada e saída. Essa abordagem é essencial para maximizar informações e minimizar a utilização de recursos, podendo ser integrado a estudos para uma compreensão aprofundada do produto e do processo (Yu, 2014).

A criação de um Design Space (DS) por meio do DoE é aconselhável para experimentos multivariados, alinhando-se com as diretrizes do ICH Q8. Estudos demonstram a eficácia do DoE no design de formas de dosagem e operações unitárias, contribuindo para uma pesquisa eficiente com alta qualidade do produto (Lan Zhang, 2017).

O DoE é uma etapa crucial no desenvolvimento farmacêutico, onde os fatores a serem estudados podem surgir da avaliação de riscos ou de conhecimentos prévios. Em estágios iniciais, como a triagem, uma avaliação estatística completa não é

esperada, mas é benéfico incluir uma tabela resumida dos fatores, variações e respostas. Para DoEs envolvendo operações únicas ou múltiplas, que são essenciais para estabelecer CPPs ou definir um DS, fornece as seguintes informações na submissão facilita a avaliação pelos reguladores (ICH, 2011):

- Justificativa para a escolha das variáveis de DoE, considerando a avaliação de riscos e potenciais interações;
- Evidências de variabilidade em matérias-primas (substância ativa e/ou excipientes) que possam impactar as previsões dos estudos de DoE;
- Lista de parâmetros mantidos constantes durante os DoEs e seus valores, com comentários sobre o impacto da escala;
- Tipo de design experimental utilizado, justificando sua adequação ao proposto;
- Apresentação dos fatores estudados e seus níveis de variação, indicando se são dependentes do tamanho da escala de produção.
- Referência aos métodos analíticos (HPLC, NIR, etc.) usados para avaliar dados, com adequação para o uso pretendido.
- Resultados e análise estatística do DoE, destacando a significância estatística dos fatores, interações e previsões relevantes para diferenças de escala e equipamento.

Os resultados do DoE podem auxiliar na identificação de condições ideais, fatores críticos que mais influenciam os CQAs e aqueles que não têm impacto significativo, além de detalhes como a existência de interações e sinergias entre os fatores (Jain, 2014).

Um método univariado (OFAT) é aceitável em casos onde não há potencial interação entre os fatores. Como isso muitas vezes não é conhecido, um design estatístico multivariado é frequentemente usado, e os resultados são avaliados com software estatístico disponível. Uma estratégia sequencial é comumente empregada ao planejar um DoE. Inicialmente, um DoE de triagem pode ser usado para reduzir a extensa lista de fatores identificados durante a avaliação de riscos inicial para alguns fatores vitais. Em seguida, um DoE de caracterização pode ser usado para entender os principais efeitos e possíveis interações entre esses fatores vitais. Quando pontos

centrais são incluídos em um DoE fatorial de 2 níveis, é possível testar se o efeito de curvatura é significativo. A análise de dados é feita separando o termo de curvatura do modelo de regressão em um modelo ajustado. Se a curvatura for significativa, o design deve ser ampliado para um DoE de superfície de resposta para estimar os termos quadráticos. Por outro lado, se a curvatura não for significativa, o modelo ajustado e o modelo não ajustado serão semelhantes. Finalmente, um DoE de verificação pode ser utilizado para estudar a robustez do sistema, variando os fatores críticos identificados ao longo de intervalos que são esperados durante a fabricação.

Randomização, blocagem e replicatas são os três princípios básicos do design estatístico experimental. Ao randomizar adequadamente os experimentos, os efeitos de fatores incontroláveis que podem ter correlação com a ordem de execução dos experimentos serão distribuídos ao redor de uma média. A blocagem é a disposição das unidades experimentais em grupos (blocos) que são semelhantes entre si. A blocagem permite maior precisão na estimativa da fonte de variação em estudo, fixando alguma condição conhecida. As replicatas permitem a estimativa do erro experimental puro para determinar se as diferenças observadas nos dados são estatisticamente diferentes ou apenas variações experimentais aleatórias.

Para análise de dados do DoE, o nível de significância comumente utilizado de 0,05 é escolhido para diferenciar entre fatores significativos e não significativos.

4.4.2 Exemplos na indústria farmacêutica

Como exemplo, será abordado um estudo de desenvolvimento de formulação abordado na fonte “Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms” (FDA, 2012). Nesse estudo foi utilizado um método DoE fatorial completo 2^3 , presente entre as ferramentas de DoE.

O desenvolvimento da formulação concentrou-se na avaliação das variáveis de formulação de alto risco identificadas na avaliação de riscos inicial (Tabela 04). O desenvolvimento foi conduzido em duas etapas. O primeiro estudo de formulação avaliou o impacto do tamanho de partícula da substância ativa, da proporção celulose microcristalina/lactose e do nível de desintegrante (croscarmelose sódica) nas CQAs do produto farmacêutico. O estudo de desenvolvimento da formulação foi conduzido em escala de laboratório.

Tabela 04: Avaliação inicial de riscos das variáveis de formulação

Atributo de Qualidade do Produto	Variáveis de Formulação				
	PSD da Substância Ativa	Razão Celulose Microcristalina/Lactose	Nível Croscarmelose Sódica	Nível Talco	Nível Estearato de Magnésio
Ensaio de Teor	Médio	Médio	Baixo	Baixo	Baixo
Uniformidade do Conteúdo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Dissolução	Alto	Médio	Alto	Baixo	Alto
Produtos de Degradação	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio

Fonte: Adaptado de FDA, 2012

O objetivo do estudo de desenvolvimento da formulação foi selecionar a proporção celulose microcristalina/lactose e o nível de desintegrante e entender se havia alguma interação dessas variáveis com a distribuição do tamanho de partícula da substância ativa. Este estudo também buscou estabelecer a robustez da formulação proposta. Um DoE fatorial completo 2^3 com três pontos centrais foi utilizado para estudar o impacto desses três fatores nas variáveis de resposta listadas na Tabela 05. O desintegrante (croscarmelose sódica) foi adicionado intragranularmente, e os níveis investigados variaram de 1% a 5%. Esses níveis são consistentes com o nível estimado na formulação de referência e estão dentro da faixa recomendada no Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, 2009).

As proporções celulose microcristalina/lactose selecionadas para os estudos de formulação foram baseadas na experiência com produtos previamente aprovados fabricados. As proporções celulose microcristalina/lactose são transformadas em uma variável numérica contínua como uma porcentagem de celulose microcristalina na combinação dupla, atribuindo valores de 33,3%, 50,0% e 66,7%, correspondendo a 1:2, 1:1 e 2:1 de celulose em relação à lactose, respectivamente.

O teor do medicamento na formulação genérica foi fixado em 10% com base no teor do ativo e no peso do comprimido do medicamento de referência (200 mg). Para este estudo, os níveis de talco intragranular e extragranular foram fixados em 2,5%. O nível de estearato de magnésio extragranular foi fixado em 1%. Os níveis de talco e estearato de magnésio são consistentes com os níveis observados na formulação de referência e estão de acordo com as recomendações publicadas no Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, 2009).

A Tabela 05 resume os fatores e respostas estudados. Para cada lote, a

mistura foi comprimida utilizando várias forças de compressão (dados mostrados apenas para 5 kN, 10 kN e 15 kN) para obter o perfil de compressão. Usando este perfil, a força foi ajustada para comprimir os comprimidos até a dureza alvo para os testes de desintegração e dissolução.

Tabela 05: DoE fatorial completo 2³ para estudar excipientes intragranulares e PSD do IFA.

Fatores: Variáveis de Formulação		Níveis		
		-1	0	1
A	PSD da substância ativa (d ₉₀ , µm)	10	20	30
B	Desintegrante (%)	1	3	5
C	% Celulose microcristalina na combinação celulose microcristalina/lactose	33.3	50	66.7
Resposta		Objetivo	Faixa Aceitável	
Y1	Dissolução em 30 min (%) (com dureza de 12,0 kP)	Maximizar	≥ 80%	
Y2	Tempo de desintegração (min) (com dureza de 12,0 kP)	Minimizar	< 5 min	
Y3	Uniformidade de conteúdo do comprimido (% Coeficiente de Variância (CV))	Minimizar % RSD	< 5%	
Y4	Teor (% massa/massa)	Alvo em 100% p/p	95,0-105,0% p/p	
Y5	Coeficiente de função de fluxo (ffc) da mistura de pó	Maximizar	> 6	
Y6	Dureza do comprimido @ 5 kN (kP)	Maximizar	> 5,0 kP	
Y7	Dureza do comprimido @ 10 kN (kP)	Maximizar	> 9,0 kP	
Y8	Dureza do comprimido @ 15 kN (kP)	Maximizar	> 12,0 kP	
Y9	Friabilidade @ 5 kN (%)	Maximizar	< 1,0%	
Y10	Friabilidade @ 10 kN (%)	Maximizar	< 1,0%	
Y11	Friabilidade @ 15 kN (%)	Maximizar	< 1,0%	
Y12	Produtos de degradação (%) (observados em 3 meses, 40 °C / 75 % umidade)	Minimizar	<1,0% Impurezas Totais; <0,2% Impurezas Desconhecidas	

Fonte: Adaptado de FDA, 2012

Para estudar a dissolução do comprimido com uma dureza alvo de 12,0 kP (com uma faixa permitida de 11,0 a 13,0 kP), a força de compressão foi ajustada. Escolheu-se uma dureza alvo de 12,0 kP para investigar o efeito das variáveis de formulação na dissolução, pois uma dureza elevada seria esperada como o pior cenário para a dissolução. Se a dissolução fosse estudada com uma força de compressão fixa, os resultados poderiam ser confundidos pelo impacto da dureza do comprimido.

O coeficiente de função de fluxo (ffc) da mistura em pó antes da compactação por

rolo (Y5) foi medido usando um testador de cisalhamento de anel. Conforme a literatura, a seguinte regra é usada para avaliar a fluidez relativa do pó:

- $ffc < 3.5$: ruim
- $3.5 < ffc < 5.0$: marginal
- $5.0 < ffc < 8.0$: bom
- $ffc > 8.0$: excelente

Os resultados experimentais para dissolução, uniformidade de conteúdo, coeficiente de função de fluxo da mistura em pó e dureza do comprimido quando comprimidos a 10 kN (Y1, Y3, Y5 e Y7, outras respostas não mostradas) estão apresentados na Tabela 06.

Tabela 06: Resultados do DoE para excipientes intragranulares e PSD do IFA

Lote	Fatores: Variáveis da Formulação			Respostas			
	A: PSD do IFA	B: Nível de desintegrante	C: % de celulose microcristalina em combinação com a lactose	Y1: Dissolução em 30 minutos	Y3: Uniformidade do conteúdo	Y5: Valor do ffc	Y7: Dureza do comprimido @ 10 kN
	(d_{90} , μm)	%	%	%	% (CV)	--	kP
1	30	1	66.7%	76.0%	3.8%	7.56	12.5
2	30	5	66.7%	84.0%	4.0%	7.25	13.2
3	20	3	50.0%	91.0%	4.0%	6.62	10.6
4	20	3	50.0%	89.4%	3.9%	6.66	10.9
5	30	1	33.3%	77.0%	2.9%	8.46	8.3
6	10	5	66.7%	99.0%	5.1%	4.77	12.9
7	10	1	66.7%	99.0%	5.0%	4.97	13.5
8	20	3	50.0%	92.0%	4.1%	6.46	11.3
9	30	5	33.3%	86.0%	3.2%	8.46	8.6
10	10	1	33.3%	99.5%	4.1%	6.16	9.1
11	10	5	33.3%	98.7%	4.0%	6.09	9.1

Fonte: Adaptado de FDA, 2012

Todos os lotes apresentaram dissolução rápida e comparável ($> 76\%$ dissolvidos em 30 minutos) ao medicamento de referência. Todos os lotes foram duplamente testados usando o método interno de dissolução. Os resultados estão apresentados na Tabela 06.

Neste exemplo abordado, não é incluído os resultados de ANOVA (Análise de Variância) para cada DoE. Na prática, os resultados de ANOVA devem acompanhar

todas as análises de dados do DoE, especialmente se forem discutidas conclusões relacionadas à significância dos termos do modelo.

Conforme mostrado na Tabela 07, o efeito de curvatura não foi significativo para a dissolução; portanto, os coeficientes do modelo fatorial foram ajustados usando todos os dados (incluindo os pontos centrais). Os resultados da ANOVA do modelo ajustado para o efeito de curvatura estão apresentados na Tabela 07. Posteriormente, na Tabela 08, encontram-se os resultados da ANOVA para o modelo não ajustado. Os fatores significativos que afetam a dissolução do comprimido, foram A (tamanho de partícula da substância ativa), B (nível do desintegrante) e AB (uma interação entre o tamanho de partícula da substância ativa e o nível intragranular do desintegrante).

Tabela 07: ANOVA do modelo ajustado para o efeito de curvatura

Fonte	Soma dos Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	Valor F	Valor p	Comentários
Modelo	742.19	3	247.40	242.94	< 0.0001	Significativo
A-Substância Ativa PSD (d90, µm)	669.78	1	669.78	657.72	< 0.0001	Significativo
B-Desintegrante (%)	32.81	1	32.81	32.21	0.0013	
AB-Interação	39.61	1	39.61	38.89	0.0008	
Curvatura	1.77	1	1.77	1.74	0.2358	Não significativo
Residual	6.11	6	1.02	-	-	-
Falha no Ajuste	2.67	4	0.67	0.39	0.8090	Não significativo
Erro Puro	3.44	2	1.72	-	-	-
Total	750.07	10	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de FDA, 2012

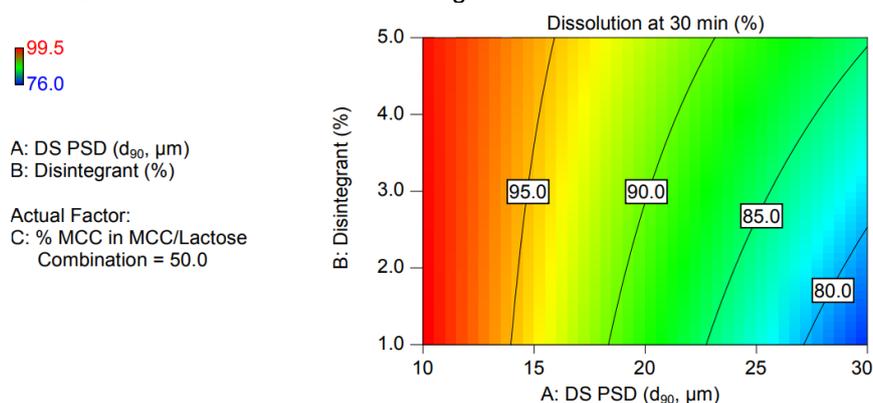
Na Figura 05, podemos ver como o tamanho das partículas do insumo farmacêutico ativo (IFA) e o nível de desintegrante afetam a dissolução em 30 minutos. A dissolução diminui quando as partículas do IFA são maiores. Por outro lado, a dissolução aumenta quando o nível de desintegrante é maior. Se as partículas do IFA forem maiores, o nível de desintegrante terá um impacto ainda maior na dissolução do que se as partículas forem menores.

Tabela 08: ANOVA do modelo não ajustado

Fonte	Soma dos Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	Valor F	Valor p	Comentários
Modelo	742.19	3	247.40	219.84	< 0.0001	Significativo
A-Substância Ativa PSD (d90, µm)	669.78	1	669.78	595.19	< 0.0001	Significativo
B-Desintegrante (%)	32.81	1	32.81	29.15	0.0010	
AB-Interação	39.61	1	39.61	35.19	0.0006	
Residual	7.88	7	1.13	-	-	-
Falha no Ajuste	4.44	5	0.89	0.52	0.7618	Não significativo
Erro Puro	3.44	2	1.72	-	-	-
Total	750.07	10	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de FDA, 2012

Figura 05 – Superfície de resposta da dissolução em 30 minutos (dureza alvo do comprimido de 12,0 kP) em função do PSD do IFA e do nível do desintegrante.



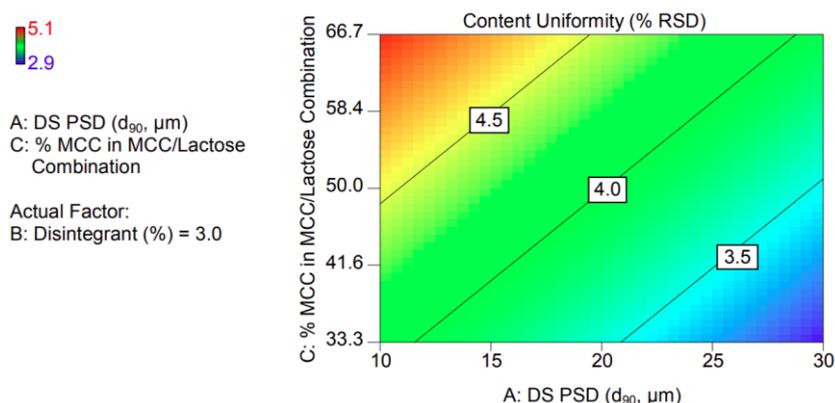
Fonte: FDA, 2012

O nível de desintegrante foi o único fator estatisticamente significativo que afetou o tempo de desintegração do comprimido. No entanto, todos os lotes apresentaram uma desintegração rápida, em menos de 4 minutos.

A Figura 06 mostra o efeito do tamanho das partículas do ingrediente ativo e da porcentagem de celulose microcristalina na combinação celulose microcristalina /

lactose na uniformidade do conteúdo do comprimido. O coeficiente de variação (% CV) diminuiu à medida que o tamanho das partículas do ingrediente ativo aumentou. Por outro lado, o % CV aumentou com o aumento da porcentagem de celulose microcristalina, provavelmente porque a forma fibrosa das partículas de celulose não flui tão bem quanto a forma esférica das partículas de lactose.

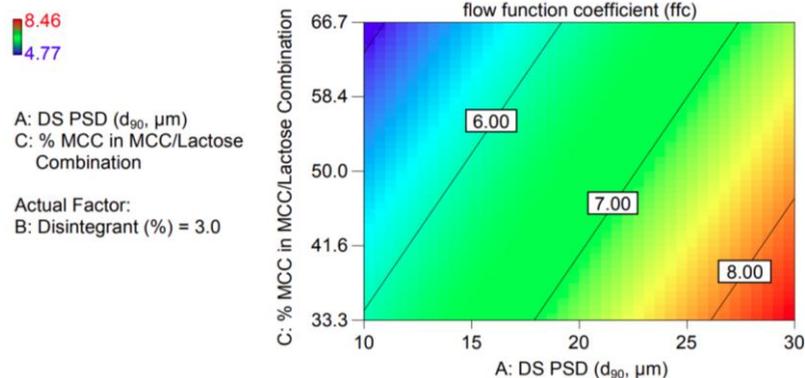
Figura 06 – Superfície de resposta para uniformidade de conteúdo do comprimido (%CV) em função do PSD do IFA e do percentual de celulose microcristalina na combinação com lactose.



Fonte: FDA, 2012

A fluidez (representada pelo valor de ffc) da mistura de pó, proveniente da etapa de pré-compactação por rolo e mistura de lubrificação, foi determinada para cada amostra usando um testador de cisalhamento de anel. O valor de ffc de cada amostra foi então registrado. O efeito do tamanho das partículas do ingrediente ativo e da porcentagem de celulose microcristalina na combinação celulose microcristalina / lactose na fluidez da mistura de pó é mostrado na Figura 07. A fluidez da mistura de pó aumentou com o aumento do tamanho das partículas do ingrediente ativo e com a diminuição da porcentagem de celulose microcristalina.

Figura 07 – Superfície de resposta para fluidez do pó (ffc) em função do PSD do IFA e do percentual de celulose microcristalina na combinação com lactose.



Fonte: FDA, 2012

A distribuição do tamanho de partículas do Acetriptan teve um impacto significativo na dissolução do comprimido, na uniformidade do conteúdo e na fluidez da mistura em pó. Um PSD menor do ingrediente ativo melhorou a dissolução; no entanto, teve um impacto negativo na uniformidade do conteúdo do comprimido e na fluidez da mistura.

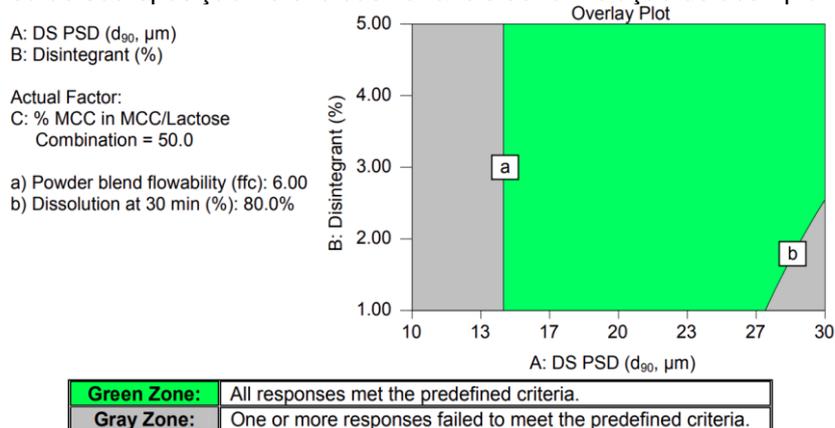
O nível do desintegrante intragranular teve um impacto significativo na dissolução do comprimido devido à sua interação com o PSD do ingrediente ativo. O nível do desintegrante teve um impacto maior na dissolução quando o PSD do ingrediente ativo era maior.

A porcentagem de celulose microcristalina na combinação com lactose teve um impacto significativo na fluidez da mistura em pó, na uniformidade do conteúdo do comprimido e na dureza do comprimido. Aumentar a porcentagem de celulose microcristalina aumentou a dureza do comprimido, mas diminuiu a fluidez da mistura em pó e teve um impacto negativo na uniformidade do conteúdo do comprimido, conforme evidenciado pelo aumento do % CV. Para equilibrar a fluidez da mistura e a dureza do comprimido, foi selecionado 50% de celulose microcristalina na combinação celulose microcristalina/lactose (ou seja, uma proporção de 1:1) para a formulação finalizada.

Como não foram observados efeitos de curvatura para nenhuma das respostas estudadas, e os efeitos principais e os efeitos de interação foram identificados usando um DoE fatorial completo sem termos quadráticos, sendo estudos adicionais desnecessários. Os modelos foram utilizados para estabelecer faixas aceitáveis para as variáveis de formulação. A Figura 18 mostra o gráfico de sobreposição de todas as respostas. A zona verde indica que todas as respostas foram alcançadas simultaneamente.

Para acomodar o maior tamanho possível de partículas do ingrediente ativo (PSD) e evitar operar na borda da zona verde, onde a falha na dissolução é possível, 5% de croscarmelose sódica foi escolhida para a formulação. Com esse nível de desintegrante selecionado, a faixa aceitável para o d_{90} do ingrediente ativo é de 14 a 30 μm . Um d_{90} inferior a 14 μm apresentou fluidez desfavorável, resultando em uniformidade inaceitável do conteúdo do comprimido quando o processo de fabricação fixo foi utilizado durante o desenvolvimento da formulação.

Figura 08 - Gráfico de sobreposição - efeito das variáveis de formulação de acetriptan nas respostas.



Fonte: FDA, 2012

Ao concluir essa etapa do estudo de desenvolvimento de formulação, os níveis de excipientes intragranulares foram finalizados conforme mostrado na Tabela 09. Os níveis de estearato de magnésio e talco seriam avaliados em outro estudo de formulação.

Tabela 09: Composição teste dos Comprimidos Genéricos de Acetriptan, 20 mg

Ingrediente	Função	Composição (mg/comprimido)	Composição (% em peso)
Acetriptan	Ativo	20,0	10,0
Excipientes Intragranular			
Lactose Monoidratada	Diluyente	79,0	39,5
Celulose Microcristalina	Diluyente	79,0	39,5
Croscarmelose Sódica	Desintegrante	10,0	5,0
Talco	Lubrificante	5,0	2,5
Excipientes Extragranular			
Estearato de Magnésio	Lubrificante	2,0	1,0*
Talco	Lubrificante	5,0	2,5*
Peso Total		200,0	100

*Níveis a serem estudados em outro estudo de desenvolvimento de formulação.

Fonte: Adaptado de FDA, 2012

4.5 Design Space

4.5.1 Definição e importância

Design Space (DS), é um elemento do QbD que não é obrigatório, mas desejável, e somente em 2013 a FDA aprovou o primeiro produto medicinal com um DS proposto: a solicitação de licença biológica para o medicamento Gazyva

(obinutuzumabe) pela Genentech (Roche). No mesmo ano, a Roche submeteu um pedido de autorização de comercialização (MAA) para o medicamento, que também incluía elementos de QbD e um DS proposto (Reis, 2020).

Como definido pelo ICH Q8, a relação entre os fatores do processo (CMA's e CPP's) e os CQAs pode ser descrito em um Design Space. Ao avaliar riscos e conduzir experimentos de desenvolvimento de processo, compreende-se a relação entre parâmetros do processo e atributos de material nos aspectos críticos de qualidade. Isso ajuda a identificar variáveis e suas faixas de trabalho que garantem a qualidade consistente e desejada do produto. Esses elementos são então selecionados para compor o Design Space, cuja aplicação requer descrição clara dos parâmetros, justificativa para inclusões / exclusões e destaque para parâmetros não avaliados / variados no estudo.

O Design Space pode ser representado por faixas de atributos de material e parâmetros do processo ou por relações matemáticas mais elaboradas. Pode ser descrito como uma função dependente do tempo ou uma combinação de variáveis, similar a componentes de um modelo multivariado. Se a intenção é abranger diversas escalas operacionais, fatores de escala podem ser incluídos. Independentemente do método de desenvolvimento do Design Space, a expectativa é que a operação dentro dele resulte em um produto que atenda aos padrões de qualidade estabelecidos (ICH, 2009)

Ao descrever o Design Space, é crucial que o requerente leve em consideração a flexibilidade operacional desejada. Ele pode ser desenvolvido em qualquer escala, e a justificativa para sua relevância em diferentes escalas operacionais deve ser clara. O requerente também precisa discutir os riscos associados à ampliação de escala, se a proposta incluir a aplicabilidade do Design Space em diversas escalas, é essencial descrevê-lo em termos de parâmetros relevantes independentes de escala. Pode ser útil determinar o limite de falha para CPP's e CMA's, porém, determinar o limite de falha ou demonstrar modos de falha não são partes essenciais de um Design Space (ICH, 2009).

O Design Space pode ser tabulado ou exibido graficamente usando vários métodos. Graficamente, pode ser ilustrado por meio de (Jain, 2014):

Gráficos de contorno: Uma representação gráfica das relações entre três variáveis numéricas em duas dimensões. Duas variáveis são para os eixos X e Y, e

uma terceira variável Z é para os níveis de contorno. Pode-se identificar, rotular, colorir e mover interativamente os níveis de contorno e alterar as resoluções das grades retangulares para obter uma melhor qualidade e desempenho de contorno.

Gráficos tridimensionais: Usados para ilustrar e estudar o efeito de duas variáveis de entrada em uma variável de saída simultaneamente. São ideais para mostrar a forma do processo, no entanto, os gráficos de contorno são mais úteis para determinar ou exibir faixas operacionais aceitáveis para parâmetros do processo.

Gráficos sobrepostos: Quando há mais de uma característica de qualidade no Design Space, o uso de gráficos sobrepostos é útil. A janela de sobreposição, indica as várias combinações dos fatores que fornecerão resultados dentro da faixa aceitável para cada CQA.

Da perspectiva da FDA, a apresentação regulatória em relação ao design space deve incluir os seguintes aspectos (Jain, 2014):

- Descrição do design space, incluindo parâmetros críticos e outros relevantes. Pode ser apresentado como faixas de entradas de material e parâmetros de processo, representações gráficas (gráficos de contorno, interação ou sobreposição) ou por meio de relações matemáticas mais complexas;

- A interação de várias variáveis de entrada (por exemplo, atributos de material e/ou parâmetros do processo) e sua relação com os CQAs;

- Dados que sustentam a justificativa do Design Space, que podem incluir, mas não estão limitados, a base de conhecimento histórico, conclusões da análise de riscos e estudos experimentais;

- A relação entre o Design Space proposto e outras operações unitárias ou etapas do processo;

- Resultados e conclusões de estudos, se houver, em diferentes escalas;

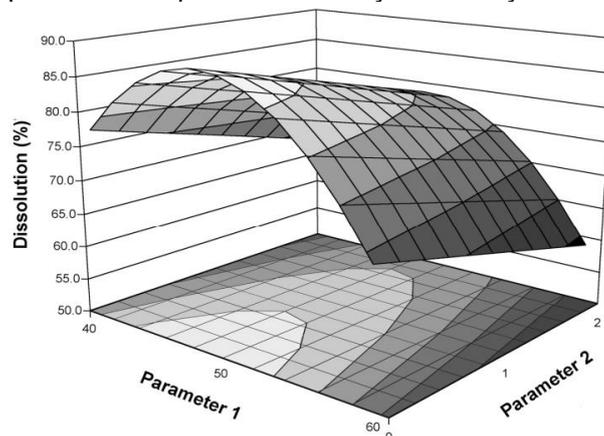
- Justificativa de que a estratégia de controle garante que o processo de fabricação seja mantido dentro dos limites definidos pelo Design Space;

4.5.2 Exemplos na indústria farmacêutica

É apresentado no apêndice do ICH Q8 exemplos de Design Space. O primeiro exemplo aborda gráficos de resposta para dissolução, representados como um gráfico de superfície de resposta (Figura 9) e um gráfico de contorno (Figura 10). Os

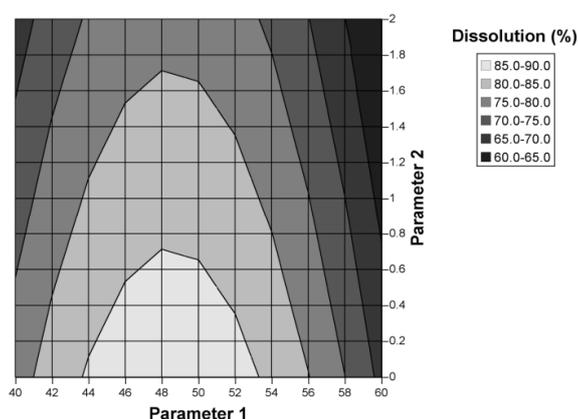
Parâmetros 1 e 2 são fatores de uma operação de granulação que afetam a taxa de dissolução de um comprimido (por exemplo, excipiente, quantidade de água, tamanho do grânulo), nesse exemplo é desejada uma dissolução acima de 80%, porém não há designação do tempo de teste de dissolução no exemplo.

Figura 09 - Gráfico de superfície de resposta da dissolução em função de dois parâmetros.



Fonte: ICH, 2009

Figura 10 - Gráfico de contorno da dissolução apresentada na figura 09.



Fonte: ICH, 2009

São apresentados dois exemplos de possíveis Design Space nas Figuras 11 e 12. Na Figura 11, o design é definido por uma combinação não linear (quadrática) de faixas de parâmetros que proporciona o atributo crítico de qualidade da dissolução. Neste exemplo, o espaço de design é expresso pela equação da superfície de resposta resolvida no limite para uma resposta satisfatória (ou seja, dissolução de 80%). A faixa aceitável de um parâmetro depende do valor do outro. Por exemplo:

- Se o Parâmetro 1 tiver um valor de 46, então o Parâmetro 2 tem uma faixa de 0 a 1,5.

- Se o Parâmetro 2 tiver um valor de 0,8, então o Parâmetro 1 tem uma faixa de 43 a 54.

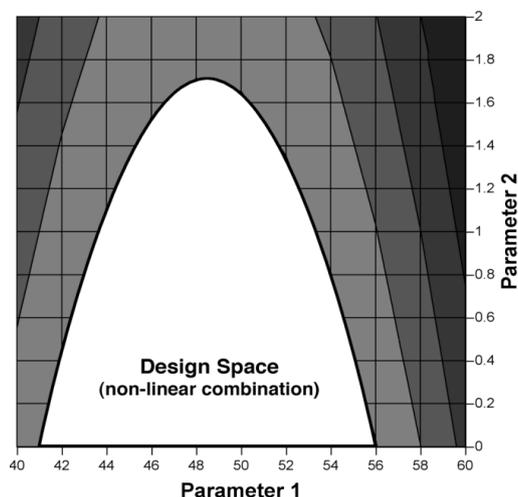
A abordagem na Figura 11 permite o maior domínio experimental para alcançar a taxa desejada de dissolução. Na Figura 12 o domínio experimental é uma faixa menor, com base em uma combinação linear de parâmetros.

- O Parâmetro 1 tem uma faixa de 44 a 53.

- O Parâmetro 2 tem uma faixa de 0 a 1,1.

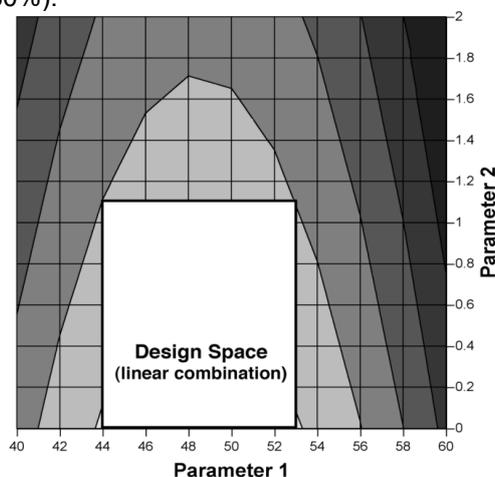
Embora a abordagem na Figura 12 seja mais limitante, o solicitante pode preferi-la por simplicidade operacional.

Figura 11 - Design Space para os parâmetros de granulação, definido por uma combinação não linear (dissolução >80%).



Fonte: ICH, 2009

Figura 12 - Design Space para os parâmetros de granulação, definido por uma combinação não linear de suas faixas (dissolução >80%).

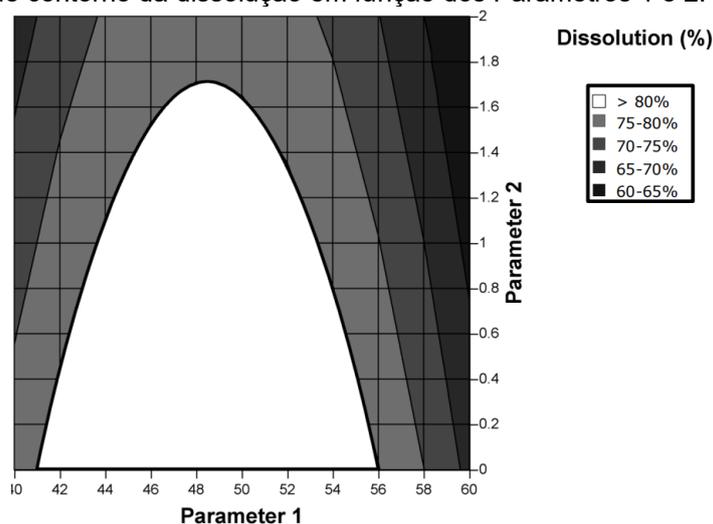


Fonte: ICH, 2009

Este exemplo aborda apenas dois parâmetros e, portanto, pode ser apresentado graficamente com facilidade. Quando múltiplos parâmetros estão envolvidos, o espaço de design pode ser apresentado para dois parâmetros, de maneira semelhante aos exemplos mostrados acima, em diferentes valores (por exemplo, alto, médio, baixo) dentro da faixa do terceiro parâmetro, do quarto parâmetro, e assim por diante. Alternativamente, o espaço de design pode ser explicado matematicamente por meio de equações que descrevem as relações entre parâmetros para uma operação bem-sucedida (ICH, 2009).

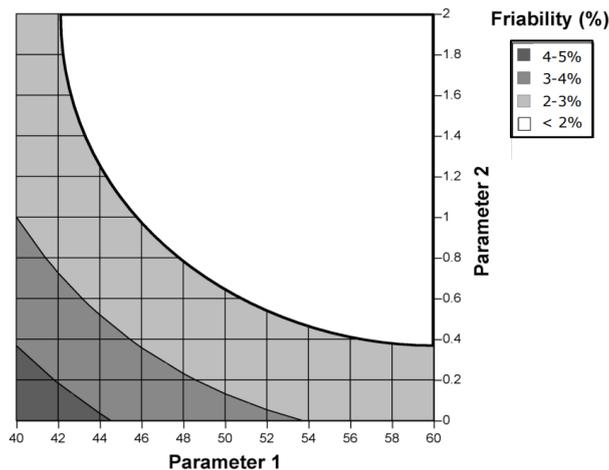
No segundo exemplo, o Design Space é determinado a partir da região comum de faixas operacionais bem-sucedidas para múltiplos CQAs. As relações de dois CQAs, ou seja, friabilidade do comprimido e dissolução, com dois parâmetros de processo de uma operação de granulação, são mostradas nas Figuras 13 e 14. Os Parâmetros 1 e 2 são fatores de uma operação de granulação que afetam a taxa de dissolução de um comprimido (por exemplo, atributo de excipiente, quantidade de água, tamanho de grânulo). A Figura 14 mostra a sobreposição dessas regiões e as faixas máximas do espaço de design proposto. O requerente pode optar por usar toda a região como o espaço de design ou alguma parte dela.

Figura 13 - Gráfico de contorno da dissolução em função dos Parâmetros 1 e 2.



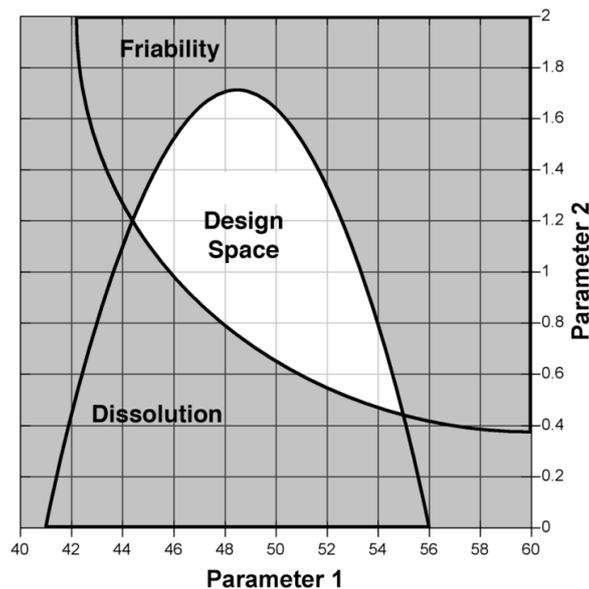
Fonte: ICH, 2009

Figura 14 - Gráfico de contorno da friabilidade em função dos Parâmetros 1 e 2.



Fonte: ICH, 2009

Figura 15 – Design Space proposto, composto pela região de sobreposição das faixas de friabilidade e/ou dissolução.



Fonte: ICH, 2009

4.6 Estratégias de controle

4.6.1 Definição e importância

As estratégias de controle (Control Strategy), como definida pelo ICH Q10, é um conjunto planejado de controles, derivado do entendimento atual do produto e do processo, que assegura o desempenho consistente do processo e a qualidade do produto. Esses controles podem abranger parâmetros e atributos relacionados a

materiais e componentes da substância ativa e do produto acabado, condições operacionais de instalações e equipamentos, controles durante o processo, especificações do produto acabado, bem como os métodos associados e a frequência de monitoramento e controle (ICH, 2008).

Uma estratégia de controle pode incluir, mas não se limita ao (ICH, 2009):

- controle dos atributos do material de entrada (por exemplo, substância ativa, excipientes, materiais de embalagem primária) com base no entendimento de seu impacto na processabilidade ou qualidade do produto;

- especificação(s) do produto;

- controles para operações unitárias que impactam o processamento a jusante ou a qualidade do produto (por exemplo, o impacto da secagem na degradação, distribuição do tamanho de partícula do granulado na dissolução);

- testes durante o processo ou liberação em tempo real em vez de testes no produto final (por exemplo, medição e controle dos Atributos Críticos de Qualidade durante o processamento);

- um programa de monitoramento (por exemplo, testes completos do produto em intervalos regulares) para verificar modelos de previsão multivariados.

Uma estratégia de controle é um plano que assegura consistentemente a qualidade de um produto. Pode abranger diversos elementos, como a realização de testes no produto final ou a implementação de testes em tempo real durante a produção. A justificativa para a escolha dessas abordagens alternativas deve ser detalhada na documentação submetida para aprovação (ICH, 2009).

Uma estratégia de controle pode incluir três níveis, da seguinte forma (Yu, 2014):

- no Nível 1, a abordagem envolve o uso de controle automático de engenharia para monitorar em tempo real os CQA's dos materiais de saída. Monitora também atributos dos materiais de entrada e ajusta automaticamente os parâmetros do processo para esses materiais, a fim de garantir a conformidade consistente com os critérios de aceitação predefinidos. Esse nível de controle possibilita a realização de testes de liberação em tempo real, oferecendo um nível superior de garantia de qualidade em comparação com os testes tradicionais de produtos finais.

- no Nível 2, adota-se uma abordagem de controle farmacêutico, reduzindo os testes de produtos finais e flexibilizando os CMA's e CPP's dentro do Design Space

estabelecido. A abordagem QbD facilita a compreensão do produto e do processo, permitindo a identificação das fontes de variabilidade que afetam a qualidade do produto, assim possibilita o deslocamento dos controles do processo, reduzindo a dependência dos testes de produtos finais.

- no Nível 3, nível de controle tradicionalmente utilizado na indústria farmacêutica, o controle depende de extensos testes dos produtos finais. Devido à caracterização limitada das fontes de variabilidade e à compreensão inadequada do impacto que os CMA's e CPP's têm nos CQA's do produto farmacêutico, qualquer alteração significativa nesses requer supervisão regulatória, gerando gastos, questões relacionadas à variabilidade aceitável, verificação da necessidade de controles adicionais e estabelecimento de critérios de aceitação.

Na prática, uma abordagem híbrida que combina os Níveis 1 e 2 pode ser empregada, proporcionando flexibilidade e eficácia no controle do processo (Yu, 2014).

É importante notar que ao desenvolver uma estratégia de controle, um fabricante pode considerar a implementação de pontos únicos ou múltiplos de controle para um CQA específico, dependendo do risco associado a este e da capacidade dos controles individuais de detectar um problema potencial. Por exemplo, em substâncias ativas esterilizadas ou produtos biotecnológicos/biológicos há uma limitação inerente na capacidade de detectar baixos níveis de contaminação bacteriana ou viral na substância ativa. Nesses casos, testes de produto final são considerados inadequados para fornecer garantia de qualidade, logo pontos adicionais de controle são incorporados à estratégia de controle (Jain, 2014).

4.6.2 Exemplos na indústria farmacêutica

Como exemplo, será abordado a estratégia de controle para os comprimidos genéricos de Acetriptan 20 mg, abordado em "Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms" (FDA, 2012)

Os estudos investigaram características de risco dos materiais e parâmetros do processo, essenciais para os CQA's do produto. Variáveis de risco médio também foram examinadas. A análise sistemática identificou CMA's, CPP's e limites operacionais aceitáveis. Todas as variáveis classificadas como de alto risco foram

incluídas na estratégia de controle, dada a complexidade das relações entre elas. A estratégia para os comprimidos de Acetriptan 20 mg, é apresentada na Tabela 10, incluindo atributos controlados, controles em processo e parâmetros de alto risco.

Tabela 10: Estratégias de controle para comprimidos genéricos de Acetriptan, 20 mg

Fator	Atributos ou Parâmetros	Faixa estudada (escala laboratorial)	Dados reais para o lote de exibição (escala piloto)	Faixa proposta para escala comercial	Propósito do controle
Atributos da Matéria-prima					
Forma polimórfica de Acetriptan*	Ponto de fusão	185-187 °C	186 °C	185-187 °C	Para garantir a Forma polimórfica III
	Valores de 2 θ da DRX	2 θ : 7.9°, 12.4°, 19.1°, 25.2°	2 θ : 7.9°, 12.4°, 19.1°, 25.2°	2 θ : 7.9°, 12.4°, 19.1°, 25.2°	
Acetriptan PSD*	d ₉₀	10-45 μ m	20 μ m	10-30 μ m	Garantir a dissolução in vitro, o desempenho in vivo e a consistência lote a lote
	d ₅₀	6-39 μ m	12 μ m	6-24 μ m	
	d ₁₀	3.6-33.4 μ m	7.2 μ m	3.6-14.4 μ m	
Lactose Monohidratada	PSD	d ₅₀ : 70-100 μ m	d ₅₀ : 85 μ m	d ₅₀ : 70-10 μ m	Garantir fluidez suficiente e consistência lote a lote
Celulose Microcristalina	PSD	d ₅₀ : 80-140 μ m	d ₅₀ : 108 μ m	d ₅₀ : 80-140 μ m	
Croscamelose Sódica	PSD	> 75 μ m: NMT 2%	> 75 μ m: 1%	> 75 μ m: NMT 2%	Garantir consistência lote a lote
		> 45 μ m: NMT 10%	> 45 μ m: 4%	> 45 μ m: NMT 10%	
Talco	PSD	> 75 μ m: NMT 0.2%	> 75 μ m: 0.1%	>75 μ m: NMT 0.2%	Garantir consistência lote a lote
Estearato de Magnésio	Área específica da superfície	5.8-10.4 m ² /g	8.2 m ² /g	5.8-10.4 m ² /g	Garantir lubrificação suficiente e reduzir o risco de desintegração e dissolução retardadas
Parâmetros do processo de mistura e lubrificação pré-compactação por rolos					
Misturador em V	Número de revoluções*	250 (25 rpm, 10 min) 100-500 (20 rpm, 5-25 min)	285 revoluções (12 rpm, 23.8 min)	Alvo a ser determinado com base na PSD do produto sólido	O método NIR em linha é usado para a determinação do ponto final para garantir que a unidade seja consistentemente atendida.
	Nível de preenchimento do misturador	~50% (1.0 kg, 4 qt) 35-75% (5.0 kg, 16 qt)	~74% (50.0 kg, 150 L)	~67% (150.0 kg, 500 L)	
Uniformidade da mistura*		Misturar até o ponto final: < 5.0% DPR (método NIR em linha)			

Continuação da Tabela 10.

Controles no Processo de Compressão de Comprimidos	
Peso individual a cada 20 minutos (n = 10)	200.0 mg ± 10.0 mg
Peso composto a cada 20 minutos (n = 20)	4.00 g ± 0.12 g
Dureza a cada 20 minutos (n = 10)	Target: 8.0-10.0 kP, Limits: 5.0-13.0 kP
Espessura a cada 20 minutos (n = 10)	3.00 mm ± 0.09 mm
Desintegração 3 vezes durante a execução (n = 6)	NMT 5 min
Friabilidade (peso da amostra = 6,5 g; 3x durante a execução)	NMT 1.0 %

*CMA, CPP ou CQA do material em processo ou produto final do medicamento.

Fonte: Adaptado de FDA, 2012

Durante o desenvolvimento da formulação, foi determinado que os comprimidos genéricos de Acetriptan 20 mg, seriam bioequivalentes ao medicamento de referência se a distribuição de tamanho de partícula da substância ativa (d_{90}) fosse de 30 μm (d_{50} de 24 μm) ou menos. Para garantir fluidez e uniformidade de conteúdo, uma distribuição de tamanho de partícula com d_{90} superior a 14 μm foi adotada, utilizando um método NIR para monitorar e garantir uniformidade durante o processo. As especificações de tamanho de partícula para excipientes como lactose e celulose microcristalina foram estabelecidas com base nas características das graduações selecionadas, visando consistência entre lotes.

A análise de dissolução indicou que o meio de dissolução com 1,0% p/v de lauril sulfato de sódio era mais sensível às diferenças de produto do que o método recomendado pela FDA (2,0% p/v). Portanto, o meio de dissolução na estratégia de controle utiliza 1,0% p/v de lauril sulfato de sódio.

A avaliação de riscos para a etapa do processo de mistura pré-compactação e lubrificação demonstraram que os riscos identificados para a uniformidade da mistura foram reduzidos ajustando o número de revoluções para acomodar diferentes distribuições de tamanho de partícula de acetriptan. Um método de NIR em linha foi validado para monitorar a uniformidade da mistura e implementado para analisar a mistura com base no controle de feedback quando a % desvio padrão relativo (DPR) do bloco móvel de dez espectros consecutivos fica abaixo de 5% por dez medições consecutivas.

A estratégia de controle durante a compressão visa manter as características dos comprimidos, como peso, dureza, espessura, friabilidade e desintegração, dentro das faixas requeridas. Para isso, ajusta-se a punção inferior para controlar a profundidade de preenchimento e o peso do comprimido. A força de compressão desejada é estabelecida no início de cada execução. Após configurar a prensa para obter comprimidos com peso e dureza alvos, a profundidade de penetração da punção superior e a profundidade de preenchimento são fixadas. A força de compressão é monitorada continuamente, ajustando-se automaticamente para manter a média próxima ao alvo. Limites de força são definidos, e comprimidos fora desses limites são rejeitados automaticamente.

5. CONCLUSÃO

O Quality by Design (QbD) oferece ferramentas valiosas para o desenvolvimento de processos na indústria farmacêutica. A ênfase em Critical Material Attributes (CMA) e Critical Process Parameters (CPP) destaca a importância de identificar e controlar variáveis essenciais que impactam a qualidade do produto. O uso estratégico do Design of Experiments (DoE) é fundamental, permitindo uma abordagem sistemática para explorar e compreender as relações entre variáveis de entrada e saída.

O Design Space (DS), embora não mandatório, apresenta-se como uma ferramenta desejável no contexto. Sua representação gráfica das faixas operacionais aceitáveis para parâmetros do processo fornece uma visão visual e matemática das condições ideais. A submissão do DS à FDA foi abordada, ressaltando a necessidade de descrições claras, justificativas robustas e fundamentação em dados experimentais.

A integração dessas ferramentas promete benefícios substanciais na indústria farmacêutica, incluindo eficiência, consistência e qualidade do produto. O Design of Experiments (DoE) destaca-se como uma peça central, permitindo a identificação de fatores críticos, otimização do desempenho e demonstração de robustez do processo.

O desenvolvimento da formulação abordada no exemplo de DoE, exemplifica a aplicação prática dessas ferramentas, utilizando um DoE fatorial completo para avaliar o impacto de variáveis como a proporção celulose microcristalina/lactose e o

nível de desintegrante croscarmelose sódica nos CQAs. A abordagem multivariada permite compreender as interações complexas entre os fatores de formulação, contribuindo para a seleção das condições ideais.

Em resumo, a implementação do QbD, com foco nas ferramentas mencionadas, compromete-se em elevar a qualidade e eficiência dos processos na indústria farmacêutica, fornecendo um arcabouço melhorado para desenvolvimento, otimização e controle de processos de produção de medicamentos.

6. REFERÊNCIAS

Bezerra, M. P.; Rodrigues, L. N. C. *Quality by Design (QbD) como ferramenta para otimização dos processos farmacêuticos*. 2017

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. *Resolução RDC nº 658, de 30 de março de 2022*. Diário Oficial da União, São Paulo, n. 73, p. 320, 31 mar. 2022.

Dias, Simone Buarque Tavares. *Avaliação da qualidade de fármacos e comprimidos de clozapina em uma cadeia de fabricação farmacêutica*. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde. Maceió, 2013.

Food and Drug Administration (FDA). (2011). *Quality by Design for ANDAs: An Example for Modified-Release Dosage Forms*. Available at: <https://qbdworks.com/storage/2014/06/QbD-Modified-Release-Dosage.pdf> Acesso 12 Dez 2023.

Food and Drug Administration (FDA). (2012). *Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms*. Available at: <https://www.pharmaexcipients.com/quality-by-design-for-andas-an-example-for-immediate-release-dosage-forms/>. Acesso 12 Dez 2023.

Garcia, Ana Catarina Cadavez Pilão. *Percepção e aplicação do novo paradigma Quality by Design na Indústria Farmacêutica em Portugal: Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação*. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade da Beira Interior, Ciências da Saúde.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2). Current Step 4 version, August 2009.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10: Questions & Answers (R4)*. 2010.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10. Current Step 4 version, 2008.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED GUIDELINE: QUALITY RISK MANAGEMENT Q9(R1). Final version. 2023.

Jain, Shashank. *Quality by Design (QBD): A Comprehensive Understanding of Implementation and Challenges in Pharmaceuticals Development*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy and Health Sciences, St. John's University, Queens, USA, v. 6, n. 1, 2014.

Juran, J.; *Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Services*. United States: Free Press, 1992.

Kayrak-Talay, D.; Dale, S.; Wassgren, C. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: Assessing models for a priori design and scaling. *Powder Technology*, Elsevier B.V., 2012. DOI: 10.1016/j.powtec.2012.07.013.

Mineto, Alexandre Rolim. *A abordagem Quality by Design no desenvolvimento de produtos farmacêuticos: conceitos, elementos e exemplos de aplicação*. Porto Alegre, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Nadpara, Nishendu P.; Patel, Parula B. *Quality by Design (QBD): A Complete Review*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 17, n. 2, p. 20-28. 2012.

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.

Reis, Marco S.; Grangeia, Helena Bigares; Silva, Cláudia; Somões, Sérgio Paulo. Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 147, p. 19–37, 2020.

Rivero, Alejandro M. *Novo método Quality by Design Fuzzy aplicado ao desenvolvimento de tecnologia biomédica*. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Metrologia da PUC-Rio. Rio de Janeiro, agosto de 2015.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E.; *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). London, Pharmaceutical Press and Washington, 2009.

Shah, B.; Khunt, D.; Bhatt, H.; Intranasal delivery of venlafaxine loaded nanostructured lipid carrier: Risk assessment and QbD based optimization. *Journal*

of Drug Delivery Science and Technology, v. 33, p. 37–50, 2016. DOI: 10.1016/j.jddst.2016.03.008.

Sugimoto, Yvan Pelicer. *Aspectos Gerais de QBD – Quality by Design – em Indústrias Farmacêuticas Nacionais*. 2020. (Trabaho de Conclusão de Curso em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema.

Tomba, E.; Facco, P.; Bezzo, F.; Barolo, M. Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-Design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier B.V., 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.071.

Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J.; Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, 16(4), 2014. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.

Yu, Lawrence X.; Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research*, v. 25, n. 4, abril 2008. DOI: 10.1007/s11095-007-9511-1.

Yu, Lawrence X.; LIONBERGER, Robert A.; LEE, Sau Lawrence; LEE, LaiMing; RAW, Andre. Quality by Design: Concepts for ANDAs. *The AAPS Journal*, v. 10, n. 2, Junho 2008. DOI: 10.1208/s12248-008-9026-7.

Zhang L.; Mao S.; Application of quality by design in the current drug development. *Asian J Pharm Sci*, 12, pp. 1-8. 2017