

Validação de processos produtivos na indústria farmacêutica: breve histórico e aspectos atuais

Validation of production processes in the pharmaceutical industry: brief history and current aspects

Recebido em: 22/12/2022

Aceito em: 28/06/2023

Vinícius André BOFF¹; Giovana Carolina BAZZO¹

¹Universidade Federal de Santa Catarina. *Campus* Reitor João David Ferreira Lima s/n, Trindade, Florianópolis - SC, 88040-900.

E-mail: giovana.bazzo@ufsc.br

ABSTRACT

The validation of production processes in the pharmaceutical industry is part of a set of standards and tools used to ensure the quality of pharmaceutical products, being an integral part of Good Manufacturing Practices (GMP). This work aims to contextualize the history and concepts involved in the production validation processes in Brazil, from the creation of the National Health Surveillance Agency (Anvisa) to the present day. Anvisa's Resolutions published on the subject, guides from the International Council of Harmonization (ICH), and other references related to the matter, which are available in PubMed and Scielo databases, were evaluated. Through the analysis carried out, it is noticeable that the level of complexity involved in the validation of productive processes has increased since the first Resolution of the Collegiate Board (RDC) no. 134 of 2001 which addressed concurrent and prospective modes related to processes and products, as well as a retrospective format based on historical product data. With the updates, namely: RDC no. 210/2003, RDC no. 17/2010, RDC no. 301/2019, and RDC no. 658/2022, the use of quality management tools was improved, with the verification of processes, through analytical and statistical tools. In this way, it is necessary to maintain the constant improvement of both the production processes and their regulation and the research and dissemination of knowledge involved in the manufacture of medicines.

Keywords: Process Validation; Pharmaceutical Industry; Quality Management.

RESUMO

A validação de processos produtivos na indústria farmacêutica é parte de um conjunto de normas e ferramentas utilizadas para assegurar a qualidade dos medicamentos, sendo parte integrante das Boas Práticas de Fabricação. Esse trabalho visa contextualizar o histórico e os conceitos envolvidos na validação de processos produtivos no Brasil, desde a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com destaque para as regulamentações atuais. Foram avaliadas as Resoluções da Anvisa publicadas a respeito do tema, desde 2001, guias do *International Council of Harmonization* (ICH) e outras referências relacionadas ao assunto disponíveis nas bases PubMed e Scielo. Por meio da análise realizada,

percebeu-se que o nível de complexidade envolvida no processo de validação de processos produtivos aumentou, pois a primeira Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 134/2001 abordava a validação de processos nos modos concorrentes e prospectivos, relacionadas aos processos e produtos, e também o formato retrospectivo, baseado nos dados históricos do produto. Com as atualizações (RDC nº 210/2003, RDC nº 17/2010, RDC nº 301/2019 e RDC nº 658/2022), o uso de ferramentas de gestão de qualidade foi aprimorado, sendo abordada, em sua última atualização, a verificação contínua dos processos, por meio de ferramentas analíticas e estatísticas. Dessa forma, é preciso manter o aprimoramento constante tanto dos processos produtivos e sua regulamentação quanto da pesquisa e disseminação do conhecimento envolvido na fabricação de medicamentos.

Palavras-Chave: Validação de processos; Indústria Farmacêutica; Gestão da Qualidade.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são considerados não apenas um produto, mas também uma forma de promover a saúde e melhorar a qualidade de vida da população. Por isso, e entendendo a seriedade envolvida em todas as etapas de desenvolvimento, desde a pesquisa até a fabricação, a garantia de que esse produto atenderá a todos os padrões de qualidade se faz necessária.

Para assegurar a qualidade dos medicamentos, o uso de ferramentas eficientes é imprescindível, sendo necessário que todas as etapas envolvidas na sua produção sejam definidas e controladas, mediante a implantação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ). A Gestão da Qualidade baseia-se na prevenção de falhas e na correção da causa dos problemas, ou seja, refere-se à totalidade das ações necessárias para assegurar, com confiança adequada, que um produto cumpre com seus requisitos de qualidade. Deve abranger as Boas Práticas de Fabricação (BPF) ou *Good Manufacturing Practices* (GMP) e o Controle de Qualidade (1).

As BPF incluem uma série de recomendações, como a existência de pessoal qualificado e adequadamente treinado, instalações e áreas adequadas, equipamentos e serviços apropriados, procedimentos e instruções aprovados, registros, bem como outros itens que devem estar de acordo com o que é preconizado pela legislação vigente. Além disso, também exigem que as etapas críticas dos processos de fabricação, bem como quaisquer mudanças significativas, devem estar validadas (2).

Portanto, a validação de processos produtivos na indústria farmacêutica é de fundamental importância, tendo em vista que diminui o número de erros e a variação dos processos, garantindo assim a qualidade e segurança dos medicamentos produzidos. Além disso, é importante que os processos sejam desenhados a fim de garantir os requisitos de qualidade pré-determinados de forma consistente e confiável, e que as variações durante a produção não impactem nos atributos de qualidade definidos (3).

Com isso, o presente trabalho tem o objetivo de contextualizar a validação de processos com base no histórico das legislações existentes acerca do tema, publicadas pela Anvisa desde 2001, bem como exemplificar algumas das ferramentas e estratégias atualmente utilizadas a fim de atender a legislação vigente.

MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho trata-se de uma revisão narrativa, com análise retrospectiva das legislações existentes, vigentes ou não, a respeito da validação de processos produtivos na indústria farmacêutica. Foi realizada análise documental das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) publicadas pela Anvisa: nº 134/2001; nº 210/2003; nº 17/2010; nº 310/2019 e nº 658/2022, das Instruções Normativas (INs) relacionadas ao tema, bem como dos guias do *International Council of Harmonization* (ICH), sendo eles: ICH Q7, ICH Q8 R2 e ICH Q9.

Após a análise e comparação das regulamentações no âmbito da validação de processos

produtivos dentro das Boas Práticas de Fabricação, foi contextualizada a aplicação dessas normas e os conceitos utilizados na indústria farmacêutica.

Para embasar a discussão dos achados, foram realizadas buscas com a seguinte chave: ("validação de processos" OR "qualificação" OR "validação") AND ("Boas Práticas de Fabricação") nas bases PubMed e Scielo. As buscas foram feitas nos idiomas português e inglês, sem delimitação de tempo. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que tratavam acerca da validação de processos na indústria farmacêutica e/ou ferramentas da qualidade e sua aplicação no âmbito industrial. Já os critérios de exclusão foram artigos que não abordavam a temática de validação de processos ou o uso de ferramentas da qualidade nos processos industriais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas realizadas resultaram em 124 estudos, sendo 121 na PubMed e 3 na Scielo. Após a seleção dos artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão a partir da leitura do título e do resumo foram analisados 36 trabalhos, além das Resoluções da Anvisa e Guias do ICH mencionados anteriormente.

AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

As BPF são um compilado de diretrizes, elaboradas por diversas organizações públicas e privadas ao redor do mundo. Tem o objetivo de garantir os mais altos padrões de qualidade, segurança e eficácia dos processos envolvidos na produção de medicamentos e produtos de saúde. Essas diretrizes servem como guia nos processos produtivos, de distribuição, de fornecimento, entre outros (4). As BPF podem ser definidas como a parte da Garantia da Qualidade (GQ), que assegura que os produtos são produzidos de modo consistente e controlado, com a qualidade necessária para seu uso e requerida para o seu registro. O cumprimento das BPF visa a mitigação do risco, e quando o risco não pode ser mitigado, faz-se necessário uma área de produto dedicada (específica) para o produto fonte de risco. A ocorrência de contaminação cruzada, contaminação por

partículas (principalmente em formas líquidas), e troca ou mistura de produto pode ser determinada por análise do produto acabado (5).

As BPF também abrangem ações de validação e qualificação, que em essência possuem o mesmo conceito, sendo a qualificação empregada para equipamentos, instalações, utilidades e sistemas, já a validação se aplica aos processos realizados, como processo de fabricação e de limpeza, além de metodologias analíticas (2,5).

Com a criação da Anvisa, em 1999, esta passou a ser responsável pela regulamentação na área de medicamentos no Brasil. Desde seu surgimento até o presente momento, foram publicadas cinco RDCs sobre Garantia da Qualidade e BPF de medicamentos, sendo elas: RDC nº 134/2001, RDC nº 210/2003, RDC nº 17/2010, RDC nº 301/2019 e RDC nº 658/2022. Destaca-se que as duas últimas foram elaboradas em conformidade com os critérios da Convenção Farmacêutica Internacional e Esquema de Cooperação e Inspeção Farmacêutica (PIC/s).

O PIC/s é um dos fóruns mais relevantes quanto ao estabelecimento de guias, diretrizes e treinamentos na área regulatória e de inspeção farmacêutica. A adesão ao fórum por parte da Anvisa foi considerada um marco regulatório nas BPF do Brasil, tendo em vista que se trata de requisitos mínimos para a produção de medicamentos (6).

VALIDAÇÃO DE PROCESSOS PRODUTIVOS

A validação de processos é fundamental para que se possa alcançar os padrões e as determinações de qualidade no processo produtivo de medicamentos, sendo por meio de projetos e processos de validação que o fabricante atesta que o processo produz o medicamento de forma reprodutível, atendendo às especificações, sendo uma ferramenta importante para garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Associado a isso, estão os seguintes documentos de validação: Procedimentos Operacionais Padrão (POP), especificações, Plano Mestre de Validação (PMV), protocolos e relatórios de qualificação e validação (7). No Quadro 1 são apresentados conceitos de validação de processo com base em diferentes organizações.

QUADRO 1: Conceitos de validação de processos.

Definição	Órgão
Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema que realmente conduz aos resultados esperados.	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Meio de assegurar e prover evidências de que processos são capazes de produzir consistentemente um produto final com a qualidade requerida.	European Agency for the Evaluation of Medical Products
Evidência documental estabelecida que provê, com alto grau de confiança, que um processo específico poderá produzir consistentemente um produto, reunindo suas especificações pré-determinadas e características de qualidade.	Food and Drug Administration
Evidência documental que um processo, quando operado nos parâmetros estabelecidos, atua de maneira eficiente e reproduzível na produção de um produto com suas especificações de qualidade.	International Council of Harmonization

Fonte: Elaborado pelo autor (3,10,16)

FORMATOS DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO

No que diz respeito às validações, elas podem ser classificadas de três maneiras, a saber: prospectivas, realizadas na fase de desenvolvimento do produto; concorrentes, feitas durante o processo de fabricação; ou retrospectivas, baseadas na revisão e análise de registros históricos (8). A validação retrospectiva não é aplicável à fabricação de produtos estéreis e sua execução não é mais incentivada para os demais produtos (5), justamente por avaliar apenas a documentação de processos já realizados, como ordens de produção sequenciais e verificação se não houve falhas, desvios ou não conformidades nesses processos. Este tipo de validação é útil apenas para estabelecer as prioridades de um programa de validação, estando os produtos estéreis entre os mais críticos.

No que diz respeito às validações prospectivas e concorrentes, diversas modalidades de testes podem ser aplicadas, como por exemplo: testes abrangentes relacionados ao produto, simulação de processos produtivos, testes de desafio para determinação da robustez do processo e parâmetros de controle em processo para aumentar a sua confiabilidade (5).

A condução dos procedimentos de validação deve ser realizada conforme os protocolos existentes, sendo seus resultados expostos nos relatórios de validação, documentos em que se encontram os registros, resultados e avaliação de um programa de validação concluído (9).

Processos e procedimentos devem sofrer revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados. Deve haver revalidação periódica, bem como após

mudanças. A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido. A frequência e a extensão da revalidação devem ser determinadas em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos. No caso de produtos não estéreis, a revalidação periódica é considerada de menor prioridade do que no caso de produtos estéreis (5).

Como forma de assegurar e determinar a robustez do processo validado é possível que seja feita a determinação de pontos críticos do processo em questão, por meio da realização de experimentos. Uma das metodologias utilizadas é a de “pior caso”, em que se empregam os atributos críticos de processo nas condições limítrofes, em que em caso de sucesso, indica a seguridade do produto final gerado, dentro das especificações, pelo processo (10).

Esse é um ponto que deve ser priorizado segundo a legislação brasileira, em que diz que na escolha do procedimento a ser validado, deve-se levar em consideração a capacidade do processo operar de forma adequada mesmo quando os parâmetros se encontram nas faixas limítrofes de aceitação (10).

REGULAMENTAÇÃO DA VALIDAÇÃO DE PROCESSOS NO BRASIL

No Brasil, a primeira regulamentação específica de BPF foi publicada em 1995 (Portaria SVS/MS 16/1995 – Guia de BPF para indústrias farmacêuticas), sendo essa revogada com a publicação da RDC nº 134/2001. Uma síntese do histórico das RDCs abordadas pode ser encontrada no Quadro 2, indicando o objetivo e data de publicação.

QUADRO 2: Histórico das Resoluções de Diretoria Colegiada publicadas pela Anvisa, com diretrizes sobre as BPF.

Normativa	Objetivo	Publicação
RDC 134	Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos.	16 de julho de 2001
RDC 210	Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos.	04 de agosto de 2003
RDC 17	Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.	16 de abril de 2010
RDC 301	Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.	21 de agosto de 2019
RDC 658	Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.	30 de março de 2022

Fonte: Elaborado pelo autor (2, 7, 9, 10, 11)

A validação de processos começou a ser tratada de forma institucionalizada pela RDC nº 134/2001, que foi responsável por determinar algumas das normas e formatos de validação de processos na fabricação de medicamentos (8).

Com o documento, ficaram definidos os tipos de validação: prospectivo, concorrente e retrospectivo. No escopo de validação de processos estão englobados o Plano Mestre de

Validação e o Relatório de Validação (9).

A segunda atualização veio com a publicação da RDC nº 210/2003, que assim como a primeira abordou os tipos de validação, mas tornou mais claro quais são as prioridades de um escopo de programa de validação de processo, em que a preferência da validação varia de acordo com o tipo de processo, como pode ser observado no Quadro 3.

QUADRO 3: Exemplos de prioridade em um programa de validação de processo.

Tipo de processo	Requisitos de Validação
Processo Novo	Todos novos processos devem ser validados antes de serem aprovados para produção.
Processo rotineiro para produção de produto estéril	Todos os processos que afetam a esterilidade e o ambiente de fabricação devem ser validados.
Produção rotineira para produção de produto não estéril	Comprimidos de baixa dose e cápsulas contendo fármacos de alta potência: validação da mistura e granulação em relação à uniformidade do conteúdo.
Produto não estéril	Outros comprimidos e cápsulas: validação do processo de compressão dos comprimidos e enchimento das cápsulas em relação à uniformidade do peso.

Fonte: Elaborado pelo autor (10)

Com a publicação da RDC nº 17/2010, houve poucas mudanças no que tange à validação de processos, sendo elas direcionadas a outros tópicos envolvidos na legislação e produção de medicamentos.

Em 2019, entrou em vigor a RDC nº 301. Com a nova legislação o conceito de GQ é readequado para Sistema da Qualidade Farmacêutica (SQF) e também foram inseridas exigências mais rígidas em relação ao controle e validação de processos,

como por exemplo, a necessidade de análise de criticidade em todas as etapas produtivas (11).

A resolução mais recente é a RDC nº 658/2022, que como a antecessora, aborda as tratativas no âmbito da SQF, com pequenas alterações no que tange ao gerenciamento de risco, sistema de ações preventivas e corretivas (CAPA) e na amostragem estatística (2). Uma síntese dos direcionamentos na realização das validações de processo pode ser observada no Quadro 4.

QUADRO 4: Procedimentos da validação de processo, segundo diferentes normativas.

Normativa	Como deve ser realizada
RDC134	Deve ser realizada desde o início do desenvolvimento até a produção industrial. Pode-se realizar uma abordagem experimental, relacionada ao produto e às condições do processo (concorrente, prospectiva), ou uma abordagem baseada nos dados históricos (retrospectiva).
RDC210	Todo novo processo deve ser validado antes de ser aprovado para produção de rotina, através de validação concorrente, prospectiva e/ou retrospectiva. Devem ser detectados os pontos críticos do processo. Deverá ser elaborado um PMV.
RDC17	O projeto de validação deve incluir: POPs; as especificações do produto; PMV; Protocolos e relatórios de validação e qualificação.
RDC301	Os estudos de validação devem ser feitos sempre que uma nova fórmula ou método de preparação for adotado, bem como mudanças de equipamento ou materiais, demonstrando que a qualidade do produto é mantida. Criação de um SQF, incluindo as BPF e o gerenciamento dos riscos da qualidade.
RDC 658 (IN 38)	<p>Deverá ser elaborado um PMV. Uma abordagem de gerenciamento de riscos à qualidade deve ser usada. A validação de processos pode ser feita por uma abordagem tradicional ou uma abordagem de verificação contínua.</p> <p>Validação tradicional: um número definido de lotes do produto é fabricado sob condições de rotina para confirmar a reprodutibilidade. O número de lotes fabricados e o número de amostras coletadas devem se basear em princípios de gerenciamento de risco na qualidade. Os parâmetros críticos do processo (PCP), atributos críticos da qualidade (ACQ) e os critérios de aceitação associados devem ser definidos.</p> <p>Verificação contínua do processo: pode ser usada como alternativa à validação tradicional para produtos desenvolvidos por uma abordagem de <i>Quality by Design</i>. A Tecnologia Analítica de Processos e o Controle Estatístico Multivariado de Processos podem ser usados como ferramentas. Opcionalmente, uma abordagem híbrida pode ser adotada.</p> <p>Independentemente do tipo de validação utilizado, a verificação contínua do processo deve ser realizada.</p>

Fonte: Elaborado pelo autor (7, 9, 10, 11, 12).

Com a implementação da RDC nº 658/2022, também houve a atualização de 14 Instruções Normativas, sendo a IN 138/2022 a que aborda as Boas Práticas de Fabricação Complementares às Atividades de Qualificação e Validação.

Além de abordar a definição de validação de processo de forma mais completa, a IN nº 138/2022 também trata da verificação contínua do processo de fabricação, em que o seu desempenho poderá ser continuamente monitorado e avaliado por meio de tecnologias analíticas de processo (12).

Com a publicação de uma IN específica, a abordagem de qualificação e validação se tornou mais organizada, abordando e definindo pontos importantes para o planejamento nesses processos. Também é explicitado o que deve ser feito em casos específicos, como por exemplo, quando há mudança de planta produtiva (12).

ASPECTOS ATUAIS ENVOLVENDO A VALIDAÇÃO DE PROCESSOS PRODUTIVOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A Instrução Normativa nº 138/2022, legislação vigente no Brasil no que tange à validação de

processos, orienta que as validações podem ocorrer utilizando uma abordagem tradicional ou também com verificação contínua do processo. Independentemente da forma realizada, a validação deve: interligar o desenvolvimento de processos e produtos; garantir a validação dos processos produtivos e manter o processo em um estado de controle durante a produção (12).

Os principais elementos de um programa de validação devem ser sempre definidos de forma clara em um PMV ou documento equivalente, abordando os seguintes itens: política de qualificação e validação; estrutura organizacional; resumo das instalações, processos, sistemas e equipamentos; controle de alterações e gestão de desvios; critérios de aceitação; referências a documentos existentes e estratégias de validação, qualificação e requalificação, se aplicável (12).

Em casos excepcionais, com forte relação de custo-benefício aos pacientes, a validação concorrente pode ser aceita, desde que devidamente justificada e documentada no PMV ou documento equivalente. A abordagem retrospectiva não é considerada uma abordagem aceitável (12).

VALIDAÇÃO DE PROCESSO TRADICIONAL

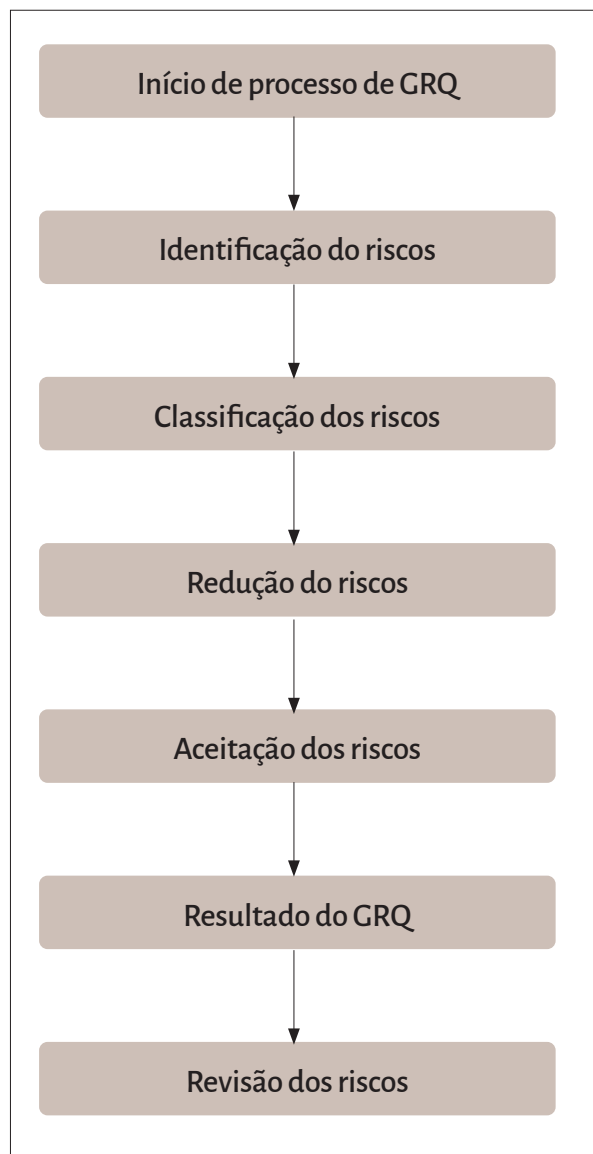
Nesse modelo de validação há a definição de um número de lotes que serão produzidos sob as condições de rotina para garantir a reprodutibilidade do processo, sendo que esse número deve ser estabelecido com base nos princípios de gerenciamento de risco, permitindo as análises de variação e tendência. De forma geral, é considerado aceitável que a produção de três lotes consecutivos, sob as condições de rotina, constitua a validação de processo (12).

O protocolo de validação de processo deve ser elaborado, definindo os parâmetros críticos do processo (PCP), os atributos críticos da qualidade (ACQ) e os critérios de aceitação relacionados. Nesse protocolo também devem ser abordados, e não se restringindo a eles, os seguintes pontos: breve descrição do processo realizado; funções e responsabilidades; ACQs a serem investigados; resumo dos PCPs e seus limites; resumo de outros atributos e parâmetros não críticos que serão observados; lista dos equipamentos e instalações; lista de metodologias analíticas e suas validações; formas de controle em processo e seus critérios de aceitação; testes adicionais e seus limites de aceitação; plano de amostragem; métodos para registro e avaliação do resultado e procedimento para liberação e certificação dos lotes (12).

ANÁLISE E GERENCIAMENTO DE RISCO EM PROCESSOS PRODUTIVOS

Desde que a Anvisa começou a integrar o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Fabricantes de Medicamentos, o ICH-9 tornou-se a referência para o gerenciamento de riscos à qualidade (GRQ) para as indústrias nacionais, mas outros documentos fornecem subsídios para as tomadas de decisão nesse âmbito, como por exemplo a ISO 31000: 2018 e o relatório nº 981 da OMS (12). As etapas do GRQ podem ser observadas na Figura 1.

FIGURA 1: Fluxograma do processo de GRQ conforme ICH-Q9.



Fonte: Produção do (a) próprio (a) autor (a).

Para a condução das etapas de GRQ são utilizadas ferramentas para desenvolver o entendimento dos riscos de forma padronizada, porém, não há uma ferramenta que abrange todos os casos. No Quadro 5 podem ser observadas algumas ferramentas de risco e suas principais características.

QUADRO 5: Ferramentas de risco e suas principais características.

Ferramenta	Síntese	Pontos fortes	Pontos fracos
Análise da Árvore de Falhas - FTA	Método quantitativo ou qualitativo para análises de probabilidades ou causas a partir de um evento de topo.	Análise sistemática, porém flexível, que permite avaliar uma variedade de fatores, interfaces e interações adaptáveis a problemas simples e complexos.	Nem todos os caminhos ao evento de topo podem ser incluídos; não considera falhas secundárias ou incidentes.
Análise (da Criticidade) dos Modos de Falhas e seus Efeitos - FMEA / FMECA	Ferramenta quantitativa ou qualitativa para análises dos modos de como uma parte do sistema pode falhar e os efeitos dessa falha. Sua variação FMECA inclui análise de criticidade da falha.	Análise para qualquer natureza (sistemas, processos, projetos, equipamentos); fácil leitura e identificação dos modos de falhas, seus efeitos e criticidades	Não considera inter-relações entre as falhas ou suas combinações.
Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle - HACCP	Aplicação qualitativa para definir pontos críticos que precisam ser controlados e a redução dos perigos a partir desses controles.	Análise sistemática que evidencia os controles de qualidade, tal como, identifica e reduz seus riscos.	A tomada de ações tardia (quando esses excedem um limite) pode permitir a entrada de novos riscos.
Análise Preliminar de Perigos - PHA	Análise qualitativa, quantitativa ou semiquantitativa para identificar perigos futuros baseado em conhecimento prévio.	Auxilia estimando probabilidades, severidades e medidas de controle de produtos, processos e projetos cujo há pouco conhecimento.	Dependente da experiência e conhecimento prévios da equipe em processos ou produtos semelhantes.

Referência: (12)

ATRIBUTOS E PARÂMETROS CRÍTICOS DA QUALIDADE

Os atributos críticos da qualidade são propriedades físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas que possuem um limite e faixa de delimitação relacionada à matéria-prima, produtos intermediários, excipientes e produto final relacionados aos parâmetros de qualidade desejados. Em casos de medicamentos sólidos, por exemplo, os ACQs são geralmente aspectos relacionados à pureza e estabilidade do produto. No caso de outras formas farmacêuticas, pode-se incluir aspectos específicos para cada caso (15).

Para medicamentos em potencial, parte-se de perfil das substâncias e de conhecimento prévio acerca do produto, que podem ser modificados com o decorrer do desenvolvimento da formulação e do entendimento do processo produtivo (15).

A avaliação de risco é um processo baseado em dados científicos utilizado no GRQ que pode

identificar os atributos dos materiais utilizados e os parâmetros dos processos que afetam os atributos de qualidade do produto. Isso geralmente ocorre desde o desenvolvimento do produto, e é aperfeiçoado à medida que mais informações são obtidas ao longo do processo (15).

PARÂMETROS NA DEFINIÇÃO DO PIOR CASO

Para definição do pior caso, considera-se uma condição, ou um conjunto delas, de limites máximos e mínimos dentro dos parâmetros operacionais padrões, em que há maior probabilidade de falha quando comparado às condições ideais (12).

A definição de pior caso pode ser utilizada tanto para validações de processo, quanto para validações de limpeza. Esse caso ocorre nas vezes em que não há equipamentos dedicados para cada produto, sendo utilizados para diversas substâncias e seu procedimento de limpeza é o

mesmo. Os critérios usados para escolha do caso crítico se dão em fatores como: solubilidade do solvente utilizado no procedimento, dificuldade em remover o produto, maior toxicidade e menor dose terapêutica (16).

Já no caso da validação de processo, a definição do pior caso se dá em condições que apresentam maior possibilidade de gerar impacto no processo ou no produto, quando comparadas às condições ideais, sendo possível: variação dos insumos e/ou fornecedores; condições operacionais extremas e parâmetros como temperatura, umidade e pressão. O uso de faixas de aceitação torna possível estabelecer a extensão na qual o processo continua sendo capaz de produzir um produto final que atende às especificações de qualidade (9).

VERIFICAÇÃO CONTÍNUA DO PROCESSO

Em casos de produtos desenvolvidos por uma abordagem *Quality by Design (QbD)*, a verificação contínua do processo pode ser adotada como alternativa à validação tradicional. Para esses produtos deve ser estabelecido, durante o seu desenvolvimento, que a estratégia de controle definida fornecerá um alto grau de garantia de qualidade do produto. Também deve haver uma estratégia de controle com embasamento técnico, com a revisão dos atributos críticos da qualidade e do processo. Ferramentas como a tecnologia analítica de processos e o controle estatístico multivariado de processo podem ser utilizadas na avaliação dos atributos necessários para esse formato de validação (12).

QUALITY BY DESIGN (QBD)

Utilizada com o objetivo de garantir a qualidade não apenas do produto, mas também do seu processo de desenvolvimento e produção. Trata-se de uma abordagem sistemática com objetivos pré-definidos, conhecimento dos produtos, processos e controles de processo, baseado em conhecimento científico e no gerenciamento de risco da qualidade (12).

Em uma abordagem *QbD*, geralmente utiliza-se de ferramentas de tecnologia analítica

de processo, sendo um sistema utilizado para projetar, analisar e controlar a produção por meio de avaliações de pontos críticos para qualidade da matéria-prima e do processo, assegurando a qualidade do produto final. O *QbD* é uma ferramenta sistemática de desenvolvimento, e sua aplicação envolve elementos e ferramentas que direcionam os objetivos de processo, as quais são abordadas sucintamente abaixo (15).

QUALITY TARGET PRODUCT PROFILE (QTTPS)

Trata-se de um compilado prospectivo das características ideais para garantir a qualidade, segurança e eficácia de um medicamento. Isso é feito com base em levantamentos científicos, e deve levar em consideração o uso clínico pretendido, via de administração, dose, estabilidade, dentre outros fatores que influenciam na farmacocinética do medicamento em questão (15). Isso pode ser feito por meio de levantamentos bibliográficos, estudos clínicos, experimentos laboratoriais, compêndios e órgãos de registro, a fim de identificar as informações qualitativas e quantitativas das matérias-primas do produto (17).

CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES (CQAS)

Identificação dos atributos de qualidade do medicamento, no que diz respeito às características físicas, químicas e microbiológicas. Aplica-se às matérias-primas, produtos intermediários e acabados (16). De forma prática, no caso de comprimidos, os atributos analisados são: aspectos organolépticos, peso médio, desintegração, friabilidade, teor, dissolução, dentre outros (17).

CRITICAL MATERIAL ATTRIBUTES (CMAS)

O processo de desenvolvimento deve relacionar a funcionalidade de cada matéria-prima com as características físicas ou funcionais do produto. Essa avaliação de risco auxilia na identificação dos atributos dos materiais e dos parâmetros dos processos com potencial em influenciar nos parâmetros críticos de qualidade do medicamento,

e com isso nas estratégias de controle de risco dos processos. Como exemplo, a avaliação de impurezas em uma matéria-prima ou produto intermediário, e a capacidade de remoção dessa impureza durante o processo produtivo (18).

CRITICAL PROCESS PARAMETERS (CPPS)

Em uma abordagem *QbD*, considera-se um parâmetro crítico do processo quando esse desempenha um papel significativo na qualidade do produto a ser fabricado, e que caso não seja controlado, pode afetar de forma direta as características do medicamento, como por exemplo o processo de granulação (15).

DESIGN OF EXPERIMENTS (DOE)

Identifica influências no processo analisado por meio da combinação entre variáveis de entrada do processo, bem como dos resultados desejados (15).

O desenvolvimento desse modelo começa pelo planejamento, que consiste em determinar as entradas do processo que serão analisadas, devendo ser levado em consideração os atributos críticos da qualidade elencados na análise de risco. Após isso, realiza-se uma triagem, a fim de identificar as fontes de interação do processo, bem como as análises das variáveis a serem feitas. Após a realização dos testes planejados, define-se os parâmetros apropriados com base nos resultados obtidos. Conforme os experimentos são realizados, deve-se analisar cuidadosamente os dados gerados para que sejam reprodutíveis e representativos (17).

TECNOLOGIA ANALÍTICA DE PROCESSOS (TAP)

A tecnologia analítica de processos é um sistema de projeção, análise e controle da produção por medições durante o processo de atributos críticos para qualidade do produto e desempenho dos processos, assegurando a qualidade do produto final (12).

Com o monitoramento da qualidade desde o início do processo, com um sistema de análise

instalado na linha de produção, a identificação de falhas se torna mais fácil e eficiente, otimizando o uso de energia, tempo e matéria-prima. Além do impacto no produto final, isso também contribui para a sustentabilidade e menor impacto ambiental do processo (20).

Nesse formato de controle de processos são necessárias medições em tempo real, com um curto tempo de análise, para que os resultados obtidos possam ser utilizados para embasar a tomada de decisão nos processos produtivos (19).

Para isso, utilizam-se analisadores de processos distribuídos em pontos estratégicos de uma linha produtiva, que podem ser classificados de cinco maneiras: “*on-line*”, em que o controle é feito de forma automatizada, conectado ao processo; “*in-line*”, em que o monitoramento é feito dentro do equipamento, como por exemplo dentro de um misturador; “*at-line*”, no qual a medição é feita nas proximidades da linha produtiva; e por fim o “*non-invasive*”, em que o sensor analítico é posicionado na linha produtiva, porém, não entra em contato com a substância, não havendo mudanças na composição da substância amostrada (19, 20)

Uma das primeiras tecnologias analíticas de processo a serem adotada pela indústria foi a espectroscopia no infravermelho próximo (*near infrared spectroscopy* – NIR). O uso dessa tecnologia aumenta a velocidade de análise, fornece maior simplicidade na preparação das amostras, permite multiplicidade de análises a partir de uma única leitura, além de não haver destruição da amostra durante a análise (1).

No caso de medicamentos sólidos o NIR pode ser usado no monitoramento de três níveis do processo produtivo, sendo eles: homogeneidade de mistura, avaliação de uniformidade de conteúdo dos comprimidos e determinação da espessura do revestimento. Outra técnica espectroscópica utilizada é a espectroscopia Raman, que permite a caracterização estrutural do material em poucos segundos, sem ser necessário preparo de amostra. O Raman pode ser usado em amostras líquidas, sólidas e multifases e apresenta menor sensibilidade nas variações dos parâmetros da amostra, porém seu uso ainda

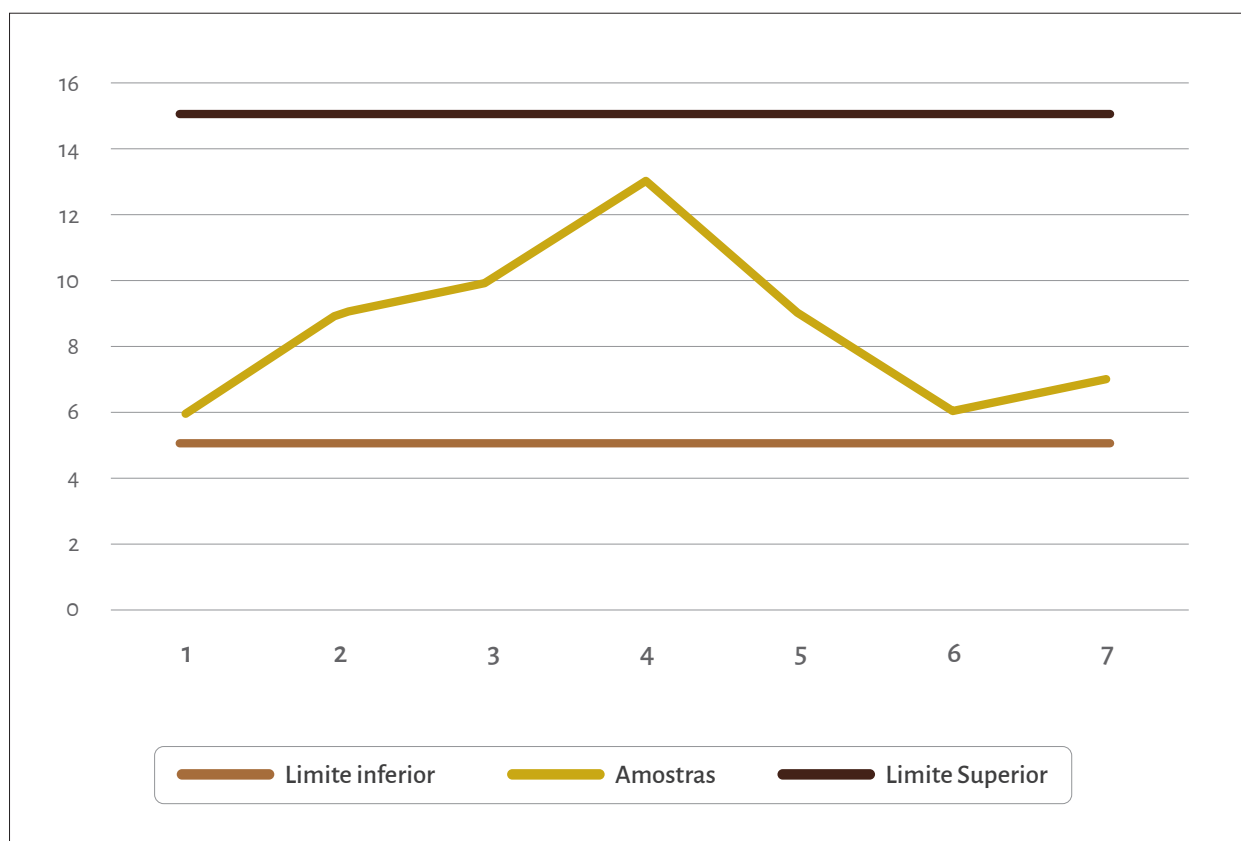
é pouco explorado, o que pode ser explicado pelo seu alto custo (1).

CONTROLE ESTATÍSTICO MULTIVARIADO DE PROCESSO (CEMP)

O controle estatístico de processos auxilia no monitoramento dos atributos de qualidade de um produto. Para isso é necessário medir as variações que ocorrem durante o processo produtivo, que pode ser feita por meio de gráficos de controle, que podem ser tanto univariados, quanto multivariados, como é o caso do CEMP, em que se podem acompanhar duas ou mais características de qualidade relacionadas (21).

Os gráficos de controle possibilitam a detecção de mudanças no processo, bem como sua interpretação, diferenciando as possíveis causas de variação de qualidade. De forma geral, são apresentados por meio de uma Linha Central (LC), que pode ser um valor de referência ou padrão. Além do delineamento de valores de Limite Superior de Controle (LSC) e o Limite Inferior de Controle (LIC), que normalmente são definidos como ± 3 desvios padrão da LC. Conforme os dados do processo são coletados e processados, é possível identificar se os valores se encontram dentro dos limites definidos (22). Um exemplo desse gráfico de controle é apresentado na Figura 2.

FIGURA 2: Exemplo de gráfico de controle de Shewhart.



Fonte: Produção do (a) próprio (a) autor (a).

No que diz respeito à classificação dos gráficos de controle, ela pode ser feita pelas variáveis, quando a característica do processo pode ser expressa de forma numérica. Nesse caso, os gráficos mais utilizados são os de: média, mediana, amplitude e desvio padrão. Já quando, os atributos de análise são categóricos (conforme ou não conforme), classifica-se como gráfico de controle de atributos, que analisa, por exemplo, a proporção de conformidade dos produtos (22).

Um dos gráficos que monitora diversos atributos de qualidade de forma concomitante é o gráfico de T^2 , também conhecido como cartas de Hotelling. Elas são análogas ao gráfico de Shewhart em casos multivariados, em que se pode trabalhar com até 10 variáveis. Em caso de um número maior, utiliza-se a análise de componentes principais para definição, uma técnica multivariada em que um número de variáveis correlacionadas é transformado em um número menor de variáveis descorrelacionadas (23).

ABORDAGEM HÍBRIDA

De acordo com a IN 138/2022, em casos em que haja um conhecimento aprofundado e substancial do produto e do processo, com experiências de fabricação e dados históricos do lote, pode-se optar por uma abordagem híbrida entre a validação de processos tradicional e a verificação contínua do processo (12).

REFERÊNCIAS

1. Pinto TJA, Kaneko TM, Ohara MT. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 4.ed. Barueri, SP: Manole, 2015.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 658, de 31 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, nº73, 31 de março de 2022. Seção 62.
3. Alam, S. Pharmaceutical Process Validation: An Overview. J. Adv. Pharm. Edu. & Res. 2012; Oct-Dec; 4(2): 185-200.
4. Gouveia BG, Rijo P, Gonçalo TS, Reis CP. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. J Pharm Bioallied Sci. 2015 Apr-Jun;7(2):87-96. DOI: 10.4103/0975-7406.154424.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias relacionadas à garantia de qualidade. Brasília, 2006.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Revisão do Marco Regulatório de BPF de Medicamentos Adesão da Anvisa ao PIC/s. Brasília, 2019.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, 21 de agosto de 2010.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Percebe-se que a integração do Brasil, por meio da Anvisa, ao cenário regulatório internacional fez com que a legislação acerca da validação de processos fosse aprimorada, tornando os critérios mais rígidos com o uso de ferramentas e estratégias mais eficazes. O marco regulatório, como ficou conhecido a adesão da Anvisa ao PIC/s, foi uma grande conquista para o mercado farmacêutico nacional, permitindo a inserção das empresas nacionais no cenário internacional. Apesar da conquista, a sua aplicabilidade demanda adaptações por parte das empresas e agências regulatórias na forma com que os processos produtivos são realizados, monitorados e validados.

Em sua versão mais recente, a normativa da Anvisa permite que a validação de processos produtivos seja realizada tanto pela forma tradicional, como também através da verificação contínua do processo, empregando diferentes ferramentas. Essa foi uma das principais mudanças relacionadas à validação de processos produtivos na indústria farmacêutica em comparação às normativas anteriores.

Com essa mudança, considera-se que ainda é preciso mais estudos e disseminação de conhecimento a respeito do tema em todas as áreas do conhecimento envolvidas no processo produtivo.

8. Vissotto ALA, Vilela, Casais EB, Stefani H, Martinello V, Santos Junior N dos, et al.. Abordagem estatística na validação retrospectiva do processo de fabricação de mistura polivitamínica. *Rev Bras Cienc Farm.* 2007 Apr;43(2):263–72. DOI:10.1590/S1516-93322007000200013
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 134, de 13 de julho de 2001. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, 16 de julho de 2001.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, 14 de agosto de 2003.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, 22 de agosto de 2019.
12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº138, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. *Diário Oficial da União*, 31 de março de 2022.
13. da Costa C, Penco G, de la O Herrera MA, Brandão ML. Gerenciamento de riscos à qualidade: uma abordagem prática para a indústria farmacêutica. *RCUBM.* 3 jan. 2023 ; (48):122-38. DOI: 10.52397/rcubm.voi48.1425
14. European Medicinal Agency: Quality Risk Management (ICH Q9). EMA/INS/GMP/79766/2011. Amsterdã: EMA; 2015.
15. European Medicinal Agency: Pharmaceutical Development (ICH Q8 R2). EMA/INS/GMP/79766/2011. London: EMA; 2017.
16. European Medicinal Agency: Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients. (ICH Q7). EMA/INS/GMP/79766/2011. London: EMA; 2000.
17. Sugimoto, YP. Aspectos Gerais De Qbd – Quality By Design – Em Indústrias Farmacêuticas Nacionais. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, 2020.
18. European Medicinal Agency: Development and Manufacture of Drug Substances Chemical Entities and Biotechnological Entities. (ICH Q11). EMA/INS/GMP/79766/2011. London: EMA; 2012.
19. Amorim, MVP. Aplicação Do Infravermelho Próximo Aliada À Calibração Multivariada Para Construção Da Tecnologia Analítica Em Processo Na Produção Da Olanzapina Comprimidos Revestidos. [Tese]. Natal, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2018.
20. Novaes, ALS. Tecnologia Analítica em processo (PAT): método espectroscópico como alternativa ao método clássico para uniformidade de conteúdo e doseamento de lamivudina e zidovudina em comprimidos revestidos. [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2013.
21. Chirolí, DM Genaro *et al.* Controle estatístico multivariado de processos através do gráfico T 2 de Hotelling: estudo de caso no setor de embalagens plásticas. In: IX Congresso Brasileiro de Engenharia de Produção. 2019. Ponta Grossa, PR.
22. Tavares, PS. O Gráfico De Controle Multivariado T De Hotelling Como Instrumento De Análise Da Qualidade Numa Indústria De Alumínio. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.
23. Scopinho, B. Utilização de Técnicas de Controle Estatístico para Validação de Unidades de Processos. [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2005.