

Artigo Original

APLICAÇÃO DA FERRAMENTA FMEA PARA ANÁLISE DE NOTIFICAÇÕES DE QUEIXAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS NO CONTEXTO DE QUALITY BY DESIGN

Autores: Caroline Bicouv¹; Luiza Novaes Alves Pereira¹; Leandro Giorgetti^{2,A}

¹Acadêmica do curso de farmácia da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

²Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – Brasil.

Informações do artigo

Palavras Chave:
Quality by Design;
controle de qualidade;
formas farmacêuticas
sólidas

Resumo

O controle de qualidade em indústrias farmacêuticas tem sido aprimorado de maneira gradual com a implementação de novas estratégias e tecnologias, de modo a possibilitar a obtenção de produtos cada vez mais eficazes e seguros. Com surgimento do conceito de Quality by Design (QbD), a produção de medicamentos passou a ser otimizada por meio da delimitação dos parâmetros de qualidade dos produtos desde os estágios iniciais de desenvolvimento e planejamento da formulação a partir das características do insumo farmacêutico ativo, visando a prevenção de defeitos e melhoria contínua da cadeia produtiva. Sendo assim, o presente estudo constitui uma análise quantitativa de notificações de irregularidades em medicamentos sólidos publicadas no site oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) durante o período de 2017 a 2019, a partir do uso da metodologia de Análise de Modos de Falhas e Efeitos (FMEA) no contexto de QbD. Ao todo, foram analisadas 421 notificações de produtos farmacêuticos irregulares, das quais 28,5% correspondiam a queixas técnicas, sendo 60,0% delas referentes a medicamentos sólidos. Após a avaliação dos dados, verificou-se que aproximadamente 80,0% das não-conformidades encontradas estavam relacionadas a aspecto, dissolução, embalagem, doseamento e pureza, sendo o QbD uma estratégia eficiente para o gerenciamento dos riscos relacionados à produção, visando a redução de custos e implementação de estratégias que possibilitem a diminuição gradativa do número de queixas técnicas destes produtos.

^AAutor correspondente

Professor Orientador Leandro Giorgetti – E-mail: lggiorgetti@anhembi.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>

DOI: <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.104> - Artigo recebido em: 10 de julho 2020 ; aceito em 17 de julho de 2020 ; publicado em 23 de julho de 2020 no Brazilian Journal of Natural Sciences, Vol. 3, N.2, julho 2020. Online, ISSN: 2595-0584 – www.bjns.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Article ID

Keywords:

Quality by Design; quality control; solid dosage forms

Abstract

The quality control in pharmaceutical industries has been gradually improved with the implementation of new strategies and technologies, in order to make it possible to obtain increasingly effective and safe products. With the advent of the Quality by Design (QbD) concept, the production of medicines started to be optimized by delimiting the quality parameters of the products from the initial stages of development and formulation planning based on the characteristics of the active pharmaceutical ingredient, aiming defect prevention and continuous improvement of the production chain. Therefore, the present study constitutes a quantitative analysis of notifications of irregularities in solid medicines published on the National Health Surveillance Agency (ANVISA) official website during the period from 2017 to 2019, using the Failure Mode Analysis and Effects (FMEA) methodology in QbD context. Of the 421 notifications of irregular pharmaceutical products analyzed, 28.5% corresponded to technical complaints and, of this total, 60.0% were related to solid medicines. After evaluating the data, it was found that approximately 80.0% of the non-conformities found were related to aspect, dissolution, packaging, dosing and purity. Thus, it can be inferred that the QbD is an efficient strategy for the management of risks related to production, aiming at cost reduction and implementation of strategies that allow the gradual reduction in the number of technical complaints of these products.

Introdução

De acordo com um relatório do Sistema Mundial de Vigilância e Monitorização da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, em países subdesenvolvidos, cerca de um em cada dez medicamentos comercializados não apresenta padrões de qualidade aceitáveis, seja por irregularidades relacionadas à falsificação de produtos ou ocasionadas por erros de fabricação (1).

Com a expansão da indústria farmacêutica e ampliação da produção de medicamentos, novos produtos são constantemente disponibilizados no mercado. As formas farmacêuticas sólidas se destacam em relação às demais por apresentarem vantagens significativas, como facilidade de administração e transporte, maior tempo de validade e boa estabilidade físico-química (2).

Paralelamente, houve a necessidade de aumentar o monitoramento da qualidade desses produtos, fazendo com que as indústrias farmacêuticas passassem a investir na implementação de novas estratégias e tecnologias que visam a obtenção de produtos cada vez

mais eficazes e seguros. Uma das principais formas de monitoramento na fase pós-comercialização é através da notificação de queixas técnicas, que podem ser definidas como qualquer irregularidade relacionada a aspectos técnicos ou legais, capaz ou não de causar algum dano à saúde individual e coletiva (3) 21.0% ineffective therapy and 9.0% adverse reaction to medication. The pharmacological groups with highest number of reports were: drugs that act on alimentary tract and metabolism (25.1%).

O controle de qualidade deve ser enquadrado como um elemento-chave de qualquer processo industrial para conferir credibilidade aos produtos e estabilidade às empresas no respectivo setor de atuação. Com o surgimento da era da gestão da qualidade total a partir de 1980 (**Figura 1**), o foco das indústrias passou a ser no controle de variáveis que podem afetar a qualidade desejada para os produtos desde a fase de planejamento, por meio de estratégias pautadas principalmente no conceito de QbD (4,5) despite some impressive success stories, the pharmaceutical industry have not yet fully embraced QbD, particularly in routine commercial

manufacturing (Rantanen and Khinast, 2015; Puñal Peces et al., 2016).

Figura 1: Principais elementos da gestão da qualidade total



Figura1. Elaborada pelos autores

Segundo Nadpara *et al.* (6), o QbD constitui uma abordagem moderna para produtos farmacêuticos que fornece um direcionamento para que as indústrias aprimorem seus processos de fabricação, por meio da otimização de sistemas operacionais e gerenciamento dos riscos relacionados à produção.

No entanto, o principal desafio a ser enfrentado é a identificação de todos os potenciais pontos de falhas capazes de comprometer a qualidade dos produtos, uma vez que a maioria dos processos não possuem um padrão minuciosamente delimitado. Diante deste contexto, o uso de ferramentas de qualidade se torna uma importante alternativa para auxiliar em tomadas de decisão envolvendo o direcionamento de recursos para práticas de melhoria contínua em etapas consideradas mais críticas (7,8).

Tendo em vista a amplitude da bibliografia disponível para pesquisa a respeito de gestão de riscos em processos industriais, a metodologia FMEA foi a ferramenta mais adequada para este estudo, uma vez que permite a identificação das irregularidades que representam maiores riscos, possibilitando o planejamento de ações corretivas e preventivas capazes de diminuir a ocorrência de não-conformidades (9,10).

Neste sentido, o objetivo do trabalho foi avaliar quantitativamente notificações de medicamentos sólidos irregulares publicadas pela ANVISA durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, a

partir do uso da ferramenta FMEA dentro do contexto de QbD.

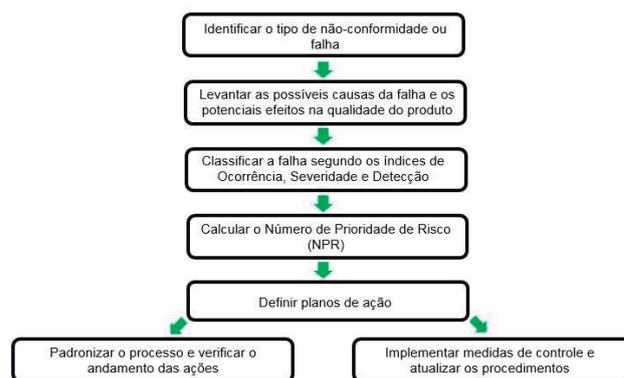
Materiais e Método

O presente estudo foi realizado por meio de um levantamento de dados de notificações de queixas técnicas de medicamentos sólidos publicadas na forma de Resoluções Específicas (RE) na área de “Produtos Irregulares” do site oficial da ANVISA (11), durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019.

Após uma busca sistemática, realizou-se a coleta das notificações de acordo com a forma farmacêutica e o tipo de irregularidade apresentada pelos produtos. Foram considerados dados relacionados a problemas farmacotécnicos, contaminação, descumprimento de normas gerais de fabricação e não-conformidades em embalagens, para posterior subdivisão em 12 categorias (**Tabela 1**)

Logo após, os números de notificações foram contabilizados separadamente de acordo com as respectivas categorias e procedeu-se às etapas subsequentes de aplicação da ferramenta (**Figura 2**).

Figura 2: Etapas de aplicação da ferramenta FMEA para análise de não conformidades em formulações sólidas entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019



Fonte: Adaptado de Saxer (10).

Na classificação de ocorrência (**Tabela 2**), o principal critério adotado foi a frequência em que uma dada falha se repetiu durante do período estudado. Já o índice de severidade foi definido de acordo com as possíveis consequências que a falha pode trazer, sendo assim, o principal critério adotado foi a gravidade dos efeitos, considerando aspectos como riscos à saúde dos usuários, comprometimento da eficácia e perda da

credibilidade do produto. Por fim, a escala de detecção foi estabelecida a partir da probabilidade de se evitar a falha, desta forma, quanto menor a quantidade de controles pré-existentes, maior o valor atribuído, uma vez que haverá um aumento do risco de um produto não-conforme chegar ao cliente (9,10).

Tabela 1: Categorização das notificações de queixas técnicas de medicamentos

CATEGORIA	IRREGULARIDADES INCLUSAS
Aspecto	- Alteração de características organolépticas (cor, sabor, odor e textura).
Contaminação microbiológica	- Contagem de microrganismos acima da especificação ou presença de pirogênio.
Contaminação por substância ativa	- Presença de substâncias não descritas na formulação.
Descrição	- Divergências entre a descrição e o aspecto do produto.
Desintegração	- Reprovação no teste de desintegração.
Dissolução	- Reprovação no teste de dissolução.
Doseamento	- Teor de princípio ativo fora da especificação.
Embalagem	- Características do produto diferentes das constantes na embalagem original;
	- Ausência de informações em rótulos ou falhas na gravação dos dados dos produtos nas embalagens;
	- Embalagem do produto com material diferente do registrado;
	- Falta de conteúdo no frasco do produto ou problemas no envase.
Estabilidade	- Reprovação nos testes de estabilidade.
Formulação	- Presença de grumos ou irregularidades na superfície dos medicamentos.
Peso-médio	- Peso fora da especificação ou do limite de variação.
Pureza	- Presença de impurezas ou de formas polimorfas menos ativas;
	- Resultados fora da especificação para testes de substâncias correlatas;
	- Utilização de matéria-prima irregular ou proibida.

Tabela 1. Elaborada pelos autores

Tabela 2: Classificações de Ocorrência, Severidade e Detecção

ÍNDICE	OCORRÊNCIA		SEVERIDADE		DETECÇÃO	
	Classificação	Critério	Classificação	Critério	Classificação	Critério
1	Chance remota	1 vez a cada 3 anos	ND*	- sem efeitos na eficácia ou segurança do produto; - Falhas que não são notificadas pelo cliente, mas que configuram descumprimento de Boas Práticas de Fabricação.	Certamente a falha será detectada	Falha imediatamente detectada por controle automático ou ferramentas simples (ex. monitoramento do peso médio dos medicamentos de forma automática e contínua)
2	Frequência muito baixa	2 vezes a cada 3 anos	Bem leve	- Falhas que não causam riscos à saúde, mas são detectáveis (ex. cápsula faltando); - Falhas que indicam problemas de processo que afetam os produtos esporadicamente (ex. embalagem vazia).	Muito alta probabilidade de detecção	Falha evitada ou detectada por controle por amostragem (ex. análises de controle de qualidade)
3	Frequência baixa	3 vezes a cada 3 anos	Leve	- Falhas que não têm impacto direto na eficácia do produto, mas podem causar questionamento quanto à integridade ou estabilidade.	Alta probabilidade de detecção	Falha evitada ou detectada por controle visual/manual contínuo
4	Pouco frequente	4 vezes a cada 3 anos	Baixa	- Falha pode representar uma não-conformidade regulatória.	Chance moderada de detecção	Falha evitada ou detectada por controle visual/manual periódico (checagens aleatórias)

5	Frequência ocasional	5 vezes a cada 3 anos	Considerável	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas questionáveis (ex. cheiro desagradável, sabor atípico); - Desvios de qualidade visualmente perceptíveis que podem comprometer a eficácia do medicamento (ex. cápsulas abertas). 	Falha eventualmente detectada	Falha evitada ou detectada durante a execução de Procedimentos Operacionais Padrão
6	Frequência moderada	6 vezes a cada 3 anos	Moderada	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas que são facilmente percebidas pelo cliente, prejudicando a quantidade de vendas do produto; - Perda de desempenho perceptível (ex. medicamento não faz efeito). 	Falha regularmente detectada	Falha pode ser detectada ou evitada, porém em situações específicas, como inspeções internas e auditorias
7	Frequente	7 vezes a cada 3 anos	Grave	<ul style="list-style-type: none"> - Informação ausente ou incorreta em folhetos, bulas ou rótulos; - Erros no rótulo (ex. prazo de validade incorreto); - Falha no fechamento das embalagens primária e/ou secundária. 	Baixa probabilidade de detecção	Falha evitada ou detectada por verificação pontual (não prevista em protocolo)
8	Frequência elevada	8 vezes a cada 3 anos	Muito grave	<ul style="list-style-type: none"> - Irregularidade de fabricação; - Falha pode causar recolhimento ou suspensão das vendas do medicamento. 	Probabilidade muito baixa de detecção	Falha pode ser evitada, porém não existe mecanismo definido para detecção

9	Frequência muito elevada	9 vezes a cada 3 anos	E. grave*	- Produto incorreto (incoerência entre rótulo e conteúdo); - Medicamento apresenta constituintes em concentrações diferentes das especificações da fórmula original, podendo causar sérias consequências clínicas.	Falha normalmente não identificada/não evitada	Falha sem qualquer controle técnico, manual ou visual que permita a detecção
10	Frequência máxima	10 vezes a cada 3 anos	Crítica	- A falha representa risco potencial de segurança ao paciente, de vida ou à saúde; - Contaminação microbiológica, química ou física, com possibilidade de consequências clínicas.	Falha quase inevitavelmente detectada	Falha negligenciada ou imperceptível

Tabela2. ND*= Não detectável; E. grave*= Extremamente Grave; Fonte: Adaptado de Stersi e Rito (9).

A partir da atribuição dos índices de ocorrência, severidade e detecção, o NPR foi calculado de acordo com a fórmula abaixo:

Número de Prioridade de Risco (NPR) = Ocorrência x Severidade x Detecção

O cálculo do NPR possibilita a avaliação dos níveis de criticidade das falhas e a definição de quais etapas do processo devem ser priorizadas. Para a determinação das falhas mais críticas, deve-se considerar que, se as escalas vão de 1 a 10, o valor máximo de NPR para uma falha que apresente simultaneamente índices máximos de O, S e D é igual a 1000. Sendo assim, para a obtenção de 90% de confiança estatística para o processo, 90% dos valores mais elevados de NPR

devem ser priorizados. Desta forma, todos os valores de NPR iguais ou acima de 100 devem ser classificados como críticos ou inaceitáveis (4,9).

Resultados e Discussão

No período de 2017 a 2019, ao todo foram publicadas 421 notificações de produtos farmacêuticos irregulares pela ANVISA, sendo 136 referentes ao ano de 2017, 108 ao ano de 2018 e 177 de 2019. Deste total, 120 (28,5%) estavam relacionadas a problemas farmacotécnicos, contaminação, descumprimento de normas gerais de fabricação e não-conformidades em embalagens. Destas notificações, 72 (60,0%) eram sobre medicamentos sólidos, tais como comprimidos, cápsulas, pós liofilizados, pós para suspensão e drágeas (**Tabela 3**).

Tabela 3: Quadro FMEA de notificações de formas farmacêuticas sólidas

Forma macéutica	Tipo de falha notificada	Nº de notificações	Possíveis causas da falha	Efeitos potenciais	O	S	D	NPR
Comprimido	Embalagem	10	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	10	7	9	630
	Dissolução	10	- Falhas no desenvolvimento da formulação; - Presença de polimorfismo nas matérias-primas; - Falhas na qualificação de fornecedores de matérias-primas; - Processo pouco robusto.	Recolhimento ou suspensão das vendas do medicamento	10	8	2	160
	Aspecto	7	- Incompatibilidade entre fármaco e excipientes; - Problemas relacionados à estabilidade do produto; - Contaminação do produto.	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	7	5	3	105
	Doseamento	5	- Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção); - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falha na definição das especificações de teor do produto.	Risco de consequências clínicas decorrentes de subdose ou overdose	5	9	2	90
	Pureza	4	- Má qualidade das matérias-primas; - Uso de matérias-primas irregulares ou proibidas; - Ausência de mecanismos de controle efetivos.	Consequências clínicas decorrentes de ineficácia do produto	4	9	2	72
	Peso-médio	2	- Processo pouco robusto; - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção).	Recolhimento ou suspensão das vendas do medicamento	2	8	2	32
	Descrição	4	- Não-conformidade regulatória; - Troca da fórmula-padrão ou de insumos durante a fabricação do produto; - Ausência de mecanismos de detecção efetivos.	Não causam risco à saúde, mas são facilmente detectáveis pelo cliente, podendo gerar reclamações	4	2	3	24

Cápsula	Embalagem	2	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	2	7	9	126
	Pureza	2	- Má qualidade das matérias-primas; - Uso de matérias-primas irregulares ou proibidas; - Ausência de mecanismos de controle efetivos.	Recolhimento ou suspensão das vendas do medicamento	10	8	2	160
	Contaminação por substância ativa	1	- Falha na sanitização das linhas de produção; - Presença de contaminantes em matérias-primas; - Troca da fórmula-padrão ou de insumos durante a fabricação dos produtos.	Risco potencial de segurança ao paciente, com possibilidade de consequências clínicas	1	10	2	20
	Doseamento	1	- Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção); - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falha na definição das especificações de teor do produto.	Consequências clínicas decorrentes de subdose ou overdose	1	9	2	18
	Peso-médio	1	- Processo pouco robusto; - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção).	Recolhimento ou suspensão das vendas do medicamento	1	8	2	16
	Desintegração	1	- Falhas no desenvolvimento da formulação; - Má qualidade das matérias-primas; - Falhas na qualificação de fornecedores de matérias-primas; - Ausência de mecanismos de controle efetivos.	Perda de desempenho (redução do efeito farmacológico)	1	6	2	12
Pó liofilizado	Embalagem	4	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	4	7	9	252

	Contaminação microbiológica	4	<ul style="list-style-type: none"> - Alta atividade de água na formulação devido à falha no processo de liofilização; - Matérias-primas de má qualidade; - Condições ambientais não-controladas durante a produção; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes; - Falha na sanitização das linhas de produção; - Paramentação inadequada dos colaboradores. 	Risco potencial de segurança ao paciente, com possibilidade de consequências clínicas	4	10	2	80
	Aspecto	5	<ul style="list-style-type: none"> - Incompatibilidade entre fármaco e excipientes; - Problemas relacionados à estabilidade do produto; - Contaminação do produto. 	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	5	5	3	75
	Doseamento	1	<ul style="list-style-type: none"> - Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção); - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falha na definição das especificações de teor do produto. 	Consequências clínicas decorrentes de subdose ou overdose	1	9	2	18
Pó para suspensão	Embalagem	2	<ul style="list-style-type: none"> - Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes. 	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	2	7	9	126
	Formulação	2	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas de estabilidade; - Qualidade da matéria-prima; - Ausência de estudo sobre as características físico-químicas do fármaco. 	Recolhimento ou suspensão das vendas do medicamento	2	8	3	48
	Aspecto	2	<ul style="list-style-type: none"> - Incompatibilidade entre fármaco e excipientes; - Problemas relacionados à estabilidade do produto; - Contaminação do produto. 	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	2	5	3	30

Drágea	Embalagem	1	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismos de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	1	7	9	63
	Estabilidade	1	- Ausência de estudos sobre as características físico-químicas do fármaco; - Condições ambientais inadequadas durante a fabricação, armazenamento e transporte.	Perda de desempenho (redução do efeito farmacológico), podendo prejudicar a venda do produto	1	6	2	12

Tabela 3. Elaborada pelos autores

De acordo com o levantamento, as formas farmacêuticas sólidas que apresentaram os maiores números de notificações foram os comprimidos (58,3%) e pós liofilizados (19,4%), conforme **Figura 3**.

Figura 3: Notificações de formas farmacêuticas sólidas de janeiro de 2017 a dezembro de 2019

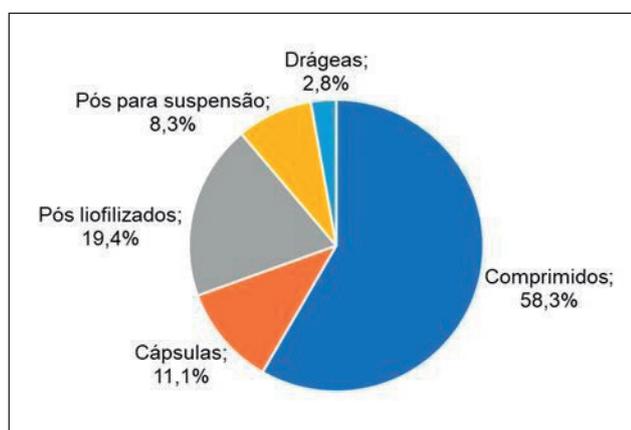


Figura 3. Elabora pelos autores

De acordo com Juliani (12), apesar de apresentarem algumas vantagens em relação a outras formas farmacêuticas, os comprimidos possuem desvantagens significativas, como limitação da quantidade de fármaco na preparação e dificuldade de ajuste da dose do medicamento final, que podem ser fatores determinantes para um maior número de notificações de irregularidades caso não sejam cuidadosamente formulados.

Já a forma farmacêutica que apresentou o menor

número de notificações foi a de drágea, com 2,8% do total. No entanto, pelo fato de o processo de drageamento demandar tempo e técnica, aumentar o tamanho do comprimido em cerca de 50% de peso/volume e possuir custo mais elevado, as drágeas estão sendo cada vez mais substituídas no mercado pelos comprimidos revestidos por filme, o que pode justificar o baixo número de notificações (12).

Das 72 notificações de medicamentos sólidos irregulares, aproximadamente 80% estavam relacionadas a aspecto, dissolução, embalagem, doseamento e pureza (Figura 4). Além disso, a partir da análise dos NPR obtidos, as irregularidades relacionadas aos três primeiros parâmetros foram classificadas como críticas, devido ao alto número de notificações e impacto significativo na qualidade dos produtos.

Figura 4: Categorias de irregularidades apresentadas por formas farmacêuticas sólidas entre janeiro de 2017 a dezembro de 2019

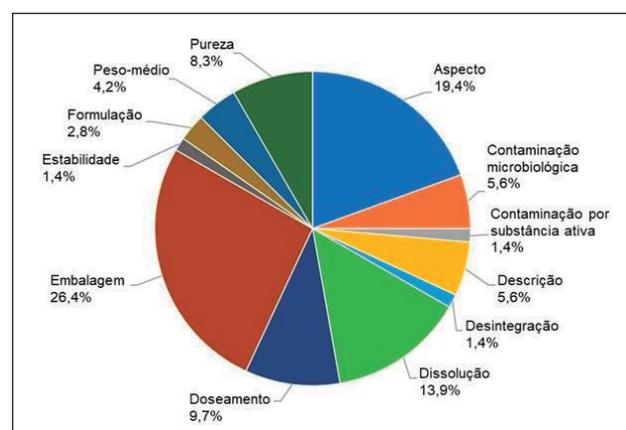


Figura 4. Elaborada pelos autores

Com relação a embalagens, a estratégia do Design Space, no contexto de QbD pode contribuir significativamente para a diminuição do número de notificações relacionadas à embalagem dos medicamentos. Nesse estudo, as ferramentas de delineamento experimental (DoE) levam a um conjunto de experimentos, cuja análise estatística pode apontar os principais fatores capazes de prejudicar a estabilidade do produto ou a função de acondicionamento, como dimensão, cor, flexibilidade, diagramação, formato e aspectos gráficos (5,13).

Ainda de acordo com o levantamento, outra não-conformidade relevante observada para comprimidos e pós foi o aspecto. Este parâmetro é importante para a credibilidade do produto, pois por meio das características organolépticas (como cor, odor, sabor e textura) é possível identificar a ocorrência de alterações físico-químicas, contaminações ou processos de degradação capazes de comprometer a estabilidade ou eficácia do medicamento, podendo representar riscos à segurança do paciente (14,15).

Propriedades químicas e biológicas como pureza, pKa, estabilidade fotolítica e oxidativa, coeficiente de partição e permeabilidade às membranas biológicas também devem ser consideradas, uma vez que influenciam diretamente na escolha dos adjuvantes da formulação e materiais de embalagem mais adequados para o acondicionamento do produto (5).

Segundo Andrade Jr. (16), outro estudo de suma importância para o desenvolvimento de medicamentos é o de compatibilidade fármaco-excipientes, realizado principalmente por meio de técnicas analíticas que empregam métodos térmicos, como calorimetria diferencial exploratória (DSC), análise térmica diferencial (TGA) e termogravimetria (TG), cujo principal objetivo é minimizar problemas relacionados a possíveis reações entre os insumos farmacêuticos ativos e os demais componentes da formulação, como perda da estabilidade e variabilidade de aspecto. Além disso, podem ser úteis para a maximização do prazo de validade do produto, aprimorar o entendimento sobre interações entre medicamentos e evitar desperdício de matérias-primas.

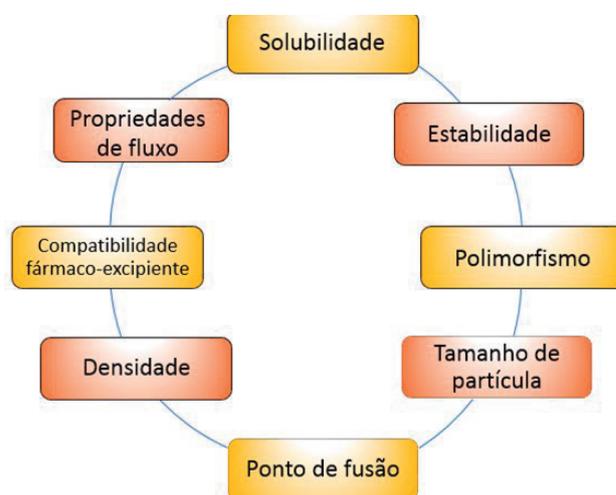
Além do aspecto, outros parâmetros diretamente ligados à performance dos medicamentos que apresentaram um número significativo de notificações foram desintegração, dissolução, peso-médio e doseamento. Os ensaios de desintegração e dissolução

estão diretamente ligados ao efeito terapêutico de um medicamento, uma vez que são etapas imprescindíveis para a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Já os ensaios de peso-médio e doseamento, por estarem relacionados à uniformidade dos medicamentos são importantes para assegurar aspectos posológicos do produto (14).

Uma das principais estratégias do QbD para evitar não-conformidades relacionadas a esses parâmetros é a realização de estudos de pré-formulação, que consiste no desenvolvimento do produto a partir das características físico-químicas do fármaco e dos excipientes, considerando aspectos como desempenho clínico desejado, estabilidade, segurança e eficácia (16).

Nadpara e colaboradores (6) destacaram que os estudos de pré-formulação são importantes para o controle de qualidade de matérias-primas, uma vez que quanto maior a variabilidade das propriedades dos insumos utilizados no processo de fabricação, maior a chance de obtenção de um produto fora dos padrões desejados (Figura 5).

Figura 5: Principais estudos de pré-formulação



Fonte: Adaptado de Nadpara et al. (6)

Propriedades físicas como fluxo e densidade podem impactar diretamente em operações como compressão de comprimidos ou enchimento de cápsulas, resultando em não-conformidades relacionadas a peso-médio e aspecto, por exemplo. Além disso, dependendo da classificação biofarmacêutica do insumo farmacêutico ativo, as características de solubilidade entre diferentes polimorfos impactam

diretamente na dissolução e biodisponibilidade dos fármacos, sendo assim, os processos de síntese e quantificação de impurezas e produtos de degradação nas matérias-primas se tornam imprescindíveis para garantir a pureza adequada para a produção do medicamento (5,13).

O método analítico utilizado no controle de qualidade também pode influenciar a ocorrência de notificações de irregularidades, principalmente ao gerar resultados pouco confiáveis. Apesar de não-obrigatório até o momento, o conceito de QbD pode ser aplicado no contexto analítico para o desenvolvimento e validação de métodos (17). De acordo com o guia de qualidade ICH Q8 (R2) sobre Desenvolvimento Farmacêutico proposto pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (18), a técnica de Analytical Quality by Design (AQbD), contrapõe o método tradicional de Quality by Testing (QbT), ao estabelecer as variáveis capazes de afetar o método analítico antes mesmo do início do desenvolvimento, permitindo métodos robustos, reprodutíveis e de maior confiabilidade. Desta forma, a aplicação do AQbD possui diversas vantagens e constitui uma abordagem eficaz para a diminuição de falhas no controle de qualidade que podem resultar em notificações de queixas técnicas.

Outros tipos de notificações em evidência foram de contaminação microbiológica ou por substâncias ativas. De acordo com a diretriz ICH Q7 sobre Boas Práticas de Fabricação (19), algumas formas de mitigação de contaminações durante a produção de medicamentos são a implementação de sistemas adequados de ventilação no ambiente de produção, seleção criteriosa dos conservantes das formulações, validação de processos de limpeza, medidas de controle de pragas e uso de equipamentos apropriados para controle da pressão do ar, microrganismos, poeira, umidade e temperatura.

Outra alternativa importante para a diminuição do número de produtos não-conformes é a implementação de mecanismos de controle de qualidade em tempo real, a partir dos quais parâmetros específicos são avaliados durante a produção do medicamento para facilitar a rastreabilidade de falhas, otimizar os processos e reduzir a quantidade de testes de liberação de lotes (6,15).

A implementação destes mecanismos pode ser feita por meio de ferramentas de Tecnologia Analítica

de Processos (PAT), como medições de controle e analisadores na linha de produção ou programas de monitoramento que realizem testes completos do produto em intervalos definidos, visando reduzir a variabilidade de insumos e equipamentos durante o processo de fabricação, otimizar o tempo do ciclo produtivo, gerar informações sobre os produtos em tempo real durante os testes de liberação e automatizar os processos para reduzir erros decorrentes de falhas humanas (8,13).

Conclusão

Por meio do uso da metodologia FMEA foi possível avaliar quantitativamente notificações de queixas técnicas de medicamentos sólidos, de acordo com a frequência, probabilidade de detecção e o impacto gerado pelas falhas, priorizando-as de acordo com o nível de criticidade. Além disso, pode-se concluir que as estratégias do QbD, uso de ferramentas baseadas em modelos matemáticos e mecanismos de controle em tempo real, podem contribuir significativamente para a diminuição de ocorrências de desvios de qualidade, rejeição de lotes de produtos, não-conformidades regulatórias e custos com investigações de reclamações de consumidor, por meio da incorporação de atributos de qualidade nos produtos desde o processo de desenvolvimento.

Referências

1. World Health Organization. Sistema Mundial de Vigilância e Monitorização da OMS para os produtos médicos de qualidade inferior e falsificados. 2018;73.
2. Allen Jr L V., Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 2013;716.
3. Lima PF de, Cavassini ACM, Silva FAT, Kron MR, Gonçalves SF, Spadotto A, et al. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2013;22(4):679–86.
4. Grangeia HB, Silva C, Simões SP, Reis MS. Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2020;147:19–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.007>

5. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J.* 2014;16(4):771–83.
6. Nadpara NP, Thumar R V., Kalola VN, Patel PB. Quality by design (QBD): A complete review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2012;17(2):20–8.
7. Fahmy R, Kona R, Dandu R, Xie W, Claycamp G, Hoag SW. Quality by design I: Application of failure mode effect analysis (FMEA) and Plackett-Burman design of experiments in the identification of “main factors” in the formulation and process design space for roller-compacted ciprofloxacin hydrochloride immediate. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(4):1243–54.
8. Bezerra MP, Rodrigues LNC. Quality By Design (QbD) Como Ferramenta Para Otimização Dos Processos Farmacêuticos. *Infarma - Ciências Farm.* 2017;29(1):5.
9. Rito P, Stersi MA. Gestão de riscos à qualidade: manual prático para uso da ferramenta FMEA em processos farmacêuticos. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ Inst Tecnol em fármacos - FARMANGUINHOS. 2019;39.
10. Saxer P. Aplicação Da FMEA Para Análise De Riscos Na Qualidade Do Processo De Embalagens Em Uma Multinacional De Agroquímicos. 2015;84.
11. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Produtos Irregulares. Brasília, DF: ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/>. Acesso em: 22 jun 2020.
12. Juliani CSR. Medicamentos: noções básicas, tipos e formas farmacêuticas. 2014;128.
13. Yu LX, Kopcha M. The future of pharmaceutical quality and the path to get there. *Int J Pharm [Internet].* 2017;528(1–2):354–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.039>
14. GIL ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. 2010;512.
15. Dias C. O papel do Quality by Design na cadeia de suprimentos desverticalizada e globalizada da indústria farmacêutica. 2017;336.
16. Douglas de Moraes Andrade Jr. Estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de comprimidos simples de maleato de enalapril 20 mg. 2015;120.
17. Chaves JAP. Aplicação do princípio de Quality by Design no processo de desenvolvimento analítico de métodos indicativos de estabilidade. 2017;55.
18. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Pharmaceutical Development Q8 (R2). ICH Harmon Guidel. 2009;8:28.
19. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7. ICH Harmon Guidel. 2000;49.