

# Definições e escopo dos elementos-chave do *Analytical Quality by Design* (AQbD) para o desenvolvimento de métodos na indústria farmacêutica

## Definitions and scope of Analytical Quality by Design (AQbD) key elements for method development in the pharmaceutical industry

### RESUMO

Rosemberg Bernardez Moure<sup>I</sup> 

Flávia Furtado de Mendonça de Sousa<sup>I</sup> 

Diogo Dibo do Nascimento<sup>I</sup> 

Jorge Lima de Magalhães<sup>II</sup> 

Camila Areias de Oliveira<sup>I</sup> 

Livia Deris Prado<sup>I,\*</sup> 

**Introdução:** O setor farmacêutico está em constante evolução e é altamente regulado com normas para garantir eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos. O *Quality by Design* (QbD) é uma abordagem sistemática para o desenvolvimento farmacêutico, fundamentada no conhecimento científico e no gerenciamento do risco associado ao processo de fabricação. Aplicado ao desenvolvimento de procedimentos analíticos, o QbD vem sendo denominado de *Analytical Quality by Design* (AQbD) e torna-se um processo de delineamento de procedimentos mais robustos, aplicáveis ao longo do ciclo de vida do produto com redução da incidência de resultados fora da tendência ou fora de especificação relacionados ao método. **Objetivo:** Esclarecer os conceitos de AQbD e o escopo de seus elementos-chave para alinhamento dentro da indústria farmacêutica. **Método:** Busca em bases de dados de artigos científicos, além de guias e diretrizes nacionais e internacionais acerca do tema. **Resultados:** Os elementos AQbD incluem: (1) perfil analítico alvo; (2) identificação dos atributos e parâmetros críticos do procedimento analítico; (3) desenvolvimento, otimização e compreensão do procedimento analítico; (4) robustez e definição da região de concepção operacional do método; (5) estratégia de controle que inclua especificações, bem como controles necessários. O AQbD valoriza o conhecimento prévio, aplica avaliação de risco e planejamento de experimentos durante o delineamento do procedimento analítico. **Conclusões:** À medida que a indústria farmacêutica avança em direção à implementação do AQbD, uma terminologia comum, compreensão de conceitos e expectativas são necessárias, o que facilitará uma melhor comunicação entre os envolvidos no desenvolvimento de medicamentos, incluindo as agências regulatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Analytical Quality by Design*; Ciclo de Vida do Procedimento Analítico; Desenvolvimento Analítico

### ABSTRACT

**Introduction:** The pharmaceutical sector is constantly evolving and is highly regulated with rules to ensure efficacy, safety and quality of medicines. Quality by Design (QbD) is a systematic approach to pharmaceutical development, grounded in scientific knowledge and risk management associated with the manufacturing process. Applied to the development of analytical procedures, QbD has been called Analytical Quality by Design (AQbD) and becomes a process for outlining more robust procedures, applicable throughout the life cycle of the product with a reduction in the incidence of out of trend results or out of specification, related to the method. **Objective:** Clarify the concepts of AQbD and the scope of its key elements for alignment within the pharmaceutical industry. **Method:** Search in databases of scientific articles, as well as national and international guides on the subject. **Results:** AQbD elements include: (1) analytical target profile; (2) identification of critical attributes and critical parameters of the analytical procedure;

<sup>I</sup> Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>II</sup> Núcleo de Inovação Tecnológica, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

\* E-mail: liviaderis@gmail.com

Recebido: 21 mar 2023

Aprovado: 31 jul 2023

**Como citar:** Moure RB, Sousa FFM, Nascimento DD, Magalhães JL, Oliveira CA, Prado LD. Definições e escopo dos elementos-chave do Analytical Quality by Design (AQbD) para o desenvolvimento de métodos na indústria farmacêutica. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2023, v.11: e02162. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02162>



(3) development, optimization and understanding of the analytical procedure; (4) robustness and definition of the method operable design region; (5) control strategy that includes specifications as well as necessary controls. AQbD values prior knowledge, applies risk assessment and experiment planning during the design of the analytical procedure. **Conclusions:** As the pharmaceutical industry moves towards the implementation of AQbD, a common terminology, understanding of concepts and expectations are needed, which will facilitate better communication between those involved in drug development, including regulatory agencies.

**KEYWORDS:** Analytical Quality by Design; Analytical Procedure Life Cycle; Analytical Development

## INTRODUÇÃO

A produção de medicamentos inclui diversos processos farmacêuticos, caracterizados por uma sequência de operações unitárias, que realizam transformações em matérias-primas, com o objetivo de gerar produtos com eficácia, segurança e qualidade<sup>1</sup>. Tais processos farmacêuticos, estabelecidos durante o desenvolvimento de medicamentos, devem ser submetidos à aprovação por órgãos regulatórios para concessão de registro, o que faz com que a indústria farmacêutica seja uma das mais regulamentadas. O registro assegura que a empresa comprovou ter condições de fornecer produtos de qualidade, de forma consistente, e protege a saúde e o bem-estar da população<sup>2</sup>.

Tradicionalmente, a qualidade do produto farmacêutico é garantida por testes realizados no produto final, com compreensão limitada do processo e dos parâmetros críticos do processo. Com isso, os órgãos reguladores estão se concentrando na implementação do *Quality by Design* (QbD) ou Qualidade por Concepção, como uma abordagem científica e sistemática que melhora a compreensão do processo, reduzindo a variação e permitindo estratégias de controle<sup>3</sup>. O conceito de QbD foi delineado por Joseph Moses Juran, que acreditava que a maioria dos problemas referentes a um produto estão relacionados à maneira como a sua qualidade foi planejada em primeiro lugar<sup>4</sup>. Nos últimos anos, o QbD tem sido cada vez mais aplicado pela indústria farmacêutica, seguindo orientações da *International Conference on Harmonization* (ICH)<sup>5,6,7</sup>.

Como parte do desenvolvimento de medicamentos, os procedimentos analíticos são elementos críticos, pois são utilizados nas indústrias farmacêuticas para conduzir pesquisa e desenvolvimento e para controlar entradas e saídas de fabricação. Esses procedimentos devem fornecer continuamente dados de qualidade para apoiar as decisões enquanto gerenciam risco e incerteza<sup>8</sup>. Procedimentos analíticos não adequados ao produto podem levar a resultados imprecisos, gerando informações incorretas que podem prejudicar a qualidade dos medicamentos e a saúde da população e gerar retrabalhos e custos desnecessários para a empresa. De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), os procedimentos analíticos desempenham um papel essencial na filosofia QbD, já que a implementação do QbD requer alto grau de robustez, qualidade do produto e compreensão do procedimento analítico<sup>9</sup>.

Diversos pesquisadores relataram que existem oportunidades semelhantes para a aplicação de QbD a métodos analíticos, assim como para os processos de fabricação<sup>10,11,12</sup>. Com isso, o QbD no desenvolvimento de procedimentos analíticos vem sendo

adotado e denominado de *Analytical Quality by Design* (AQbD) ou Qualidade Analítica por Concepção para fornecer um processo sistemático para obtenção de procedimentos robustos e aplicáveis no ciclo de vida do produto<sup>13,14,15,16,17</sup>. O AQbD está enraizado nas diretrizes ICH Q8<sup>6</sup> e Q9<sup>7</sup>, que foram traduzidas para o espaço analítico por meio de artigos<sup>15,16,17,18,19</sup>, bem como pelos documentos em proposição da Farmacopeia Americana (USP) capítulo <1220><sup>20</sup> e do ICH guia Q14<sup>21</sup>.

O AQbD incorpora considerações do conhecimento científico e regulatório, bem como as necessidades de controle de qualidade, de modo a obter flexibilidade regulatória e alto grau de robustez e de reduzir resultados fora de tendência e de especificação. O AQbD explora a compreensão científica nas sequências de implementação do procedimento e começa a partir da identificação dos atributos críticos de qualidade - CQA (do inglês *critical quality attributes*) do produto<sup>17</sup>.

Apesar do progresso nos últimos anos, a interpretação dos conceitos de AQbD e o escopo de seus elementos-chave ainda é um processo contínuo e exigirá maior esclarecimento e alinhamento dentro da indústria farmacêutica internacional e nacional. A maioria das aplicações do AQbD concentra-se no emprego do planejamento de experimentos (DoE, do inglês *design of experiments*) sem abarcar outros elementos essenciais dessa abordagem. Além disso, muitos artigos são conflitantes em relação ao conhecimento sobre perfil analítico alvo, características de desempenho do método, avaliação de risco, escolha da ferramenta de DoE e obtenção da região de concepção operacional do método. Isso reflete uma inadequação do conhecimento e do uso de termos do AQbD. Assim, muito esforço ainda é necessário para aperfeiçoar os procedimentos de AQbD e impulsionar o conceito para todos os procedimentos analíticos que atestem a qualidade de um medicamento. Esta revisão foi proposta com o objetivo de esclarecer os conceitos de AQbD e o escopo de seus elementos-chave para alinhamento dentro da indústria farmacêutica.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo descritivo exploratório do tipo revisão narrativa da literatura que viabiliza a atualização do conhecimento e identifica lacunas a serem exploradas acerca de um tema, de forma não sistematizada. O estudo constituiu-se nas etapas de busca e análise da literatura e da interpretação e análise pessoal dos pesquisadores envolvidos<sup>22</sup>.



Definiu-se como questão norteadora: quais são as definições e etapas-chave do AQbD para implementação da abordagem na indústria farmacêutica? Foram realizadas buscas eletrônicas entre os dias 10 de janeiro de 2022 a 28 de fevereiro de 2023 nas bases de dados *Web of Science*, *Scopus*, *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*. As pesquisas foram feitas utilizando a combinação dos seguintes termos: “*Quality by Design*”, “*Analytical Quality by Design*”, “fármaco”, “medicamento”, “método analítico”, “procedimento analítico”. Os termos foram utilizados em português e em inglês.

Foram selecionados os artigos científicos considerados pertinentes ao tema. Os critérios de inclusão definidos foram: estar disponível eletronicamente, abordar a temática em estudo, nos idiomas português e inglês e sem delimitação do período da publicação ou da fonte de informação. Foram excluídos os artigos e as publicações técnicas sobre assuntos de não interesse para a revisão, ou seja, que não contemplassem o AQbD para procedimentos analíticos na indústria farmacêutica.

Para esta revisão também foram utilizados livros que abrangem a temática de desenvolvimento de produtos farmacêuticos; guias e diretrizes nacionais e internacionais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Aspectos Regulatórios do AQbD

A gestão do ciclo de vida do medicamento é estabelecida no guia Q10 do ICH<sup>5</sup>, que trata do sistema da qualidade farmacêutica. Este modelo de gestão de qualidade precisa da conjugação harmonizada dos conceitos descritos em outros guias do ICH, como o Q8<sup>6</sup> e o Q9<sup>7</sup>, assim como dos descritos na legislação de boas práticas de fabricação (BPF) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>23</sup>. A implementação das diretrizes do guia ICH Q10 ao longo do ciclo de vida do produto promove a inovação e a melhoria contínua do desenvolvimento farmacêutico<sup>5</sup>. Os estágios do ciclo de vida de um medicamento iniciam com o desenvolvimento farmacêutico, que engloba o desenvolvimento farmacotécnico, de processo, de procedimentos analíticos e o escalonamento, passa pela transferência de tecnologia, fabricação em escala industrial até a descontinuação do produto<sup>24</sup>.

Com referência ao sistema de qualidade farmacêutica, os procedimentos analíticos são parte fundamental da estratégia de controle<sup>15</sup>. Embora a regulamentação de BPF esteja em vigor há alguns anos, o número significativo de advertências relacionadas ao controle de qualidade emitidas pelo FDA demonstrou que as empresas têm dificuldades com o gerenciamento de risco em procedimentos analíticos<sup>15</sup>. Do Carmo et al.<sup>25</sup> relataram que aspectos relacionados ao controle de qualidade foram as principais causas de indeferimento de registros de medicamentos genéricos e similares pela Anvisa. Os problemas envolveram falta de seletividade, linearidade e precisão de ensaios de dissolução e de métodos para detecção de impurezas. Isso destaca a necessidade de desenvolvimento de procedimentos analíticos mais adequados em relação às características de desempenho ou validação.

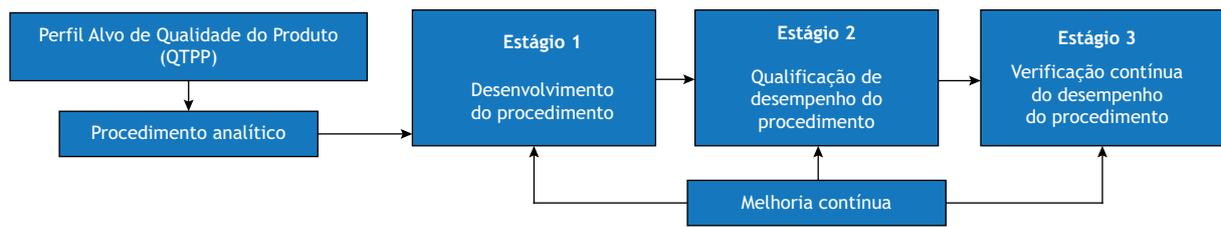
Os princípios estabelecidos no guia do ICH Q2<sup>26</sup> e na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 166, de 24 de julho de 2017, da Anvisa<sup>27</sup>, governam a validação do procedimento analítico. A revisão do guia do ICH Q2 (R2)<sup>26</sup> permitiu expandir os conceitos de validação para além de um estudo controlado único. Essa diretriz está estritamente ligada ao documento conceitual ICH Q14 sobre desenvolvimento de procedimentos analíticos<sup>21</sup>, uma vez que não são apenas dados de validação, mas também informações sobre o desenvolvimento do procedimento que podem demonstrar a sua adequação ao propósito pretendido.

De acordo com a próxima diretriz ICH Q14, o desenvolvimento do procedimento analítico deve ser enfatizado na compreensão e no controle dos parâmetros do método para obter os resultados desejados de acordo com as especificações e o uso pretendido. Além disso, fica descrito que a abordagem sistemática do ICH Q8 e Q9 pode ser aplicada ao gerenciamento do ciclo de vida de procedimentos analíticos<sup>21</sup>. As novas diretrizes do ICH destacam a importância de uma estratégia abrangente no desenvolvimento de procedimentos analíticos, envolvendo uma abordagem multivariada e avaliação de risco e, apesar de não ser usado o termo AQbD, os pesquisadores se referem à abordagem descrita no ICH Q14<sup>21</sup> como AQbD, abrangendo as mesmas etapas e lançando mão das mesmas ferramentas<sup>16,17</sup>.

Da mesma forma e recentemente, especialistas da *United States Pharmacopeia* (USP) propuseram um novo capítulo geral <1220> “Ciclo de Vida do Procedimento Analítico”<sup>20</sup>, no qual o termo AQbD não é utilizado, porém, uma visão abrangente sobre o método e seu gerenciamento de riscos é integrada para garantir dados válidos e a melhoria da qualidade do procedimento em todas as etapas do seu ciclo de vida. Os princípios descritos na USP <1220><sup>20</sup> são uma abordagem AQbD para desenvolvimento, validação e monitoramento contínuo de procedimentos analíticos. O ciclo de vida do procedimento defendido pela USP <1220> consiste em três estágios: (1) desenvolvimento do procedimento analítico; (2) qualificação de desempenho do procedimento analítico (validação do procedimento) e (3) verificação do desempenho do procedimento analítico (Figura 1). No proposto capítulo geral, há maior ênfase nas fases iniciais do ciclo de vida de um procedimento analítico, como a definição da especificação do procedimento em um perfil analítico alvo.

A maior diferença entre os guias do ICH Q2 (R2)<sup>26</sup> e Q14<sup>21</sup> e o capítulo USP <1220><sup>20</sup> é que os guias do ICH não consideram o monitoramento contínuo do procedimento analítico de forma específica (Tabela 1). Além disso, o ICH Q14<sup>21</sup> foca nas etapas operacionais de desenvolvimento do método, como descrito no estágio 1 no capítulo USP <1220><sup>20</sup>.

Embora atualmente não se considere obrigatório adotar o AQbD ao desenvolver um procedimento, é provável que em breve as agências reguladoras incentivem a adoção dos princípios do AQbD para novas submissões, visto o movimento dos órgãos na elaboração de documentos acerca do tema. Isso engrandece o papel da área analítica no ciclo de desenvolvimento do produto para medir os atributos críticos de qualidade do produto durante o desenvolvimento, processo, controle e na verificação contínua do processo e para monitorar tendências na qualidade do produto.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.  
QTPP: *Quality Target Product Profile*.

Figura 1. Estágios do ciclo de vida do procedimento analítico inseridos no contexto do *Quality by Design*.

Tabela 1. Comparação dos documentos regulatórios e compendiais sobre o ciclo de vida do procedimento analítico.

Fase do ciclo de vida do procedimento	ICH	USP <sup>20</sup>
Desenvolvimento	ICH Q14 <sup>21</sup>	<1220> Estágio 1
Validação	ICH Q2 (R2) <sup>26</sup>	<1220> Estágio 2
Monitoramento	-	<1220> Estágio 3

Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.  
ICH: *International Conference on Harmonization*; USP: *United States Pharmacopeia*.

### Definições essenciais para implementação do AQbD

Atributo do procedimento analítico: propriedade específica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição apropriados para garantir a qualidade desejada do resultado medido. Por exemplo: atributos para medições de cromatografia podem incluir simetria do pico e resolução<sup>21</sup>.

Atributos críticos de qualidade ou CQA: propriedades ou características físicas, químicas ou microbiológicas que devem estar dentro de limites apropriados, faixas ou distribuições para garantir a qualidade desejável do produto<sup>6</sup>.

Avaliação de risco: processo sistemático de organização de informações para apoiar uma decisão de risco a ser tomada dentro de um processo de gerenciamento de riscos. Consiste na identificação dos perigos e na análise e avaliação dos riscos associados à exposição a esses perigos<sup>7</sup>. As ferramentas de avaliação de risco podem ser usadas para identificar os parâmetros do procedimento analítico (fatores e etapas operacionais) com impacto potencial em seu desempenho e identificar e priorizar os parâmetros analíticos a serem investigados experimentalmente<sup>21</sup>.

Característica de desempenho: característica para garantir a qualidade do resultado medido, como exatidão, precisão, seletividade e faixa. São características que, em um desenvolvimento analítico sem a abordagem sistemática de AQbD, são chamadas de característica de validação<sup>26</sup>.

Critério de desempenho: critério de aceitação que descreve uma faixa numérica, limite ou estado desejado para garantir a qualidade do resultado medido<sup>21</sup>.

Erro analítico total ou *total analytical error* (TAE): representa o erro geral em um resultado que é atribuído à imprecisão e in-exatidão. É a combinação de erro sistemático do procedimento e erro de medição aleatório<sup>21</sup>.

Estratégia de controle do procedimento analítico: conjunto planejado de controles derivados do entendimento do procedimento analítico que garante seu desempenho e a qualidade do resultado medido<sup>21</sup>.

Intervalos aceitáveis comprovados ou *proven acceptable range for analytical procedures* (PAR): faixa caracterizada de um parâmetro de procedimento analítico para o qual a operação dentro dessa faixa, mantendo-se outros parâmetros constantes, resultará na medição analítica adequada aos critérios de desempenho<sup>21</sup>.

Monitoramento contínuo: coleta e avaliação dos dados de desempenho do procedimento analítico para garantir a qualidade dos resultados medidos durante todo o ciclo de vida do procedimento analítico<sup>21</sup>.

Parâmetro de procedimento analítico: qualquer fator (incluindo a qualidade do reagente) ou etapa operacional do procedimento analítico que pode variar continuamente (por exemplo, taxa de fluxo) ou ser especificado em níveis únicos e controláveis<sup>21</sup>.

Perfil-alvo de qualidade do produto ou *quality target product profile* (QTPP): resumo prospectivo das características qualitativas de um produto que devem ser idealmente atingidas para garantir a qualidade desejável, levando em consideração a segurança e eficácia do produto<sup>6</sup>.

Perfil analítico alvo ou *analytical target profile* (ATP): resumo prospectivo das características de desempenho descrevendo a finalidade pretendida e os critérios de desempenho antecipados de uma medição analítica<sup>21</sup>.

Planejamento experimental: método estruturado e organizado para determinar a relação entre os fatores que afetam um processo e a saída desse processo<sup>6</sup>.

Qualidade analítica por concepção ou AQbD: abordagem sistemática para o desenvolvimento analítico que começa com objetivos pré-definidos e enfatiza o entendimento do procedimento e do



controle de procedimento analítico, baseado em dados científicos sólidos e no gerenciamento do risco da qualidade.

Qualidade por concepção ou QbD: abordagem sistemática para o desenvolvimento que começa com objetivos pré-definidos e enfatiza o entendimento do produto e processo e do controle de processo, baseado em dados científicos sólidos e no gerenciamento do risco da qualidade<sup>6</sup>.

Região de concepção operacional do método ou *method operable design region* (MODR): combinação de intervalos de parâmetros do procedimento analítico dentro dos quais os critérios de desempenho do procedimento analítico são atendidos e a qualidade do resultado medido é garantida<sup>21</sup>.

Robustez: medida da capacidade do procedimento analítico em atender aos requisitos de desempenho esperados durante o uso normal. A robustez é testada por pequenas variações deliberadas dos parâmetros do procedimento analítico<sup>21</sup>. Essa avaliação permite a determinação de regiões de operação robustas para parâmetros de procedimento<sup>20,21</sup>.

Teste de adequação do sistema ou *system suitability test* (SST): testes desenvolvidos e usados para verificar se o sistema de medição e as operações analíticas associadas ao procedimento analítico são adequados para a análise pretendida e aumentam a detectabilidade de possíveis falhas<sup>21</sup>.

#### Fluxo de desenvolvimento de procedimento analítico seguindo a abordagem AQbD

A implementação do AQbD é um processo paralelo ao QbD para o desenvolvimento do produto. A partir da construção do QTPP, que engloba aspectos do desenvolvimento farmacêutico como um todo, são definidos os CQA, que podem incluir: teor, impurezas, dissolução, entre outros. Com os CQA definidos, torna-se necessário determinar as estratégias de controle para que eles se mantenham dentro dos limites especificados. Com isso, procedimentos analíticos devem ser desenvolvidos para aplicação ao longo do ciclo de vida. As etapas do desenvolvimento do procedimento analítico pela abordagem AQbD estão apresentadas na

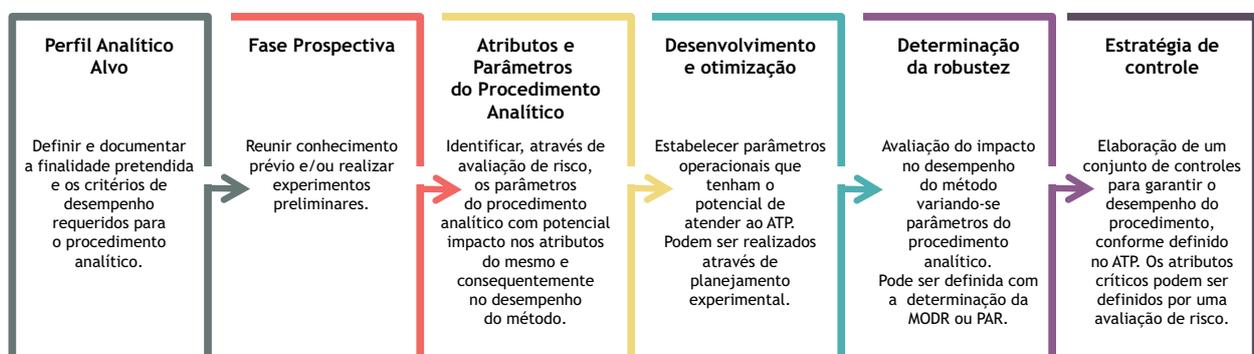
Figura 2 e constituem-se das etapas descritas no ICH Q14<sup>21</sup> e no estágio 1 da USP <1220><sup>20</sup>.

A primeira etapa do AQbD é a definição dos requisitos do ATP. Uma vez definidos, deve ser selecionada uma técnica analítica capaz de cumprir os requisitos do ATP e, com isso, testes iniciais podem ser realizados para verificação da adequação da técnica<sup>28</sup>. Assim, inicia-se uma fase prospectiva para reunir conhecimento prévio acerca do procedimento<sup>12,29</sup>. A próxima etapa é a seleção de atributos do procedimento analítico, que são as respostas medidas para controlar o desempenho do procedimento. São definidos também os parâmetros do procedimento analítico que são fatores ou etapas operacionais que podem impactar nos atributos do procedimento. Segue-se então para a fase de desenvolvimento e otimização do método, na qual experimentos univariados ou multivariados podem ser realizados. A robustez do procedimento é então determinada e uma estratégia de controle inicial é definida<sup>21,30</sup>.

#### Perfil analítico alvo

Um ATP bem definido é fundamental para a aplicação bem-sucedida do AQbD, pois garante que o procedimento desenvolvido seja adequado para a finalidade exigida, fornece os critérios para validação do procedimento e um mecanismo para flexibilidade do método dentro da estratégia de controle durante seu ciclo de vida. O ATP define o objetivo do teste e os requisitos de qualidade para o resultado relatável (geralmente associado a um CQA), alinhados com o QTPP, e está vinculado ao atributo a ser testado e não a um procedimento analítico específico<sup>18</sup>. Ou seja, o ATP concentra as metas do desenvolvimento de um procedimento analítico, orienta a escolha da tecnologia analítica, serve como base para os critérios de qualificação de desempenho do procedimento e fornece um guia para o monitoramento contínuo durante seu ciclo de vida<sup>31</sup>.

O ATP pode ser definido de várias maneiras, mas o foco geral de ter um procedimento com exatidão e precisão aceitáveis deve fazer parte do ATP. Além disso, outras características de desempenho podem ser estabelecidas, como limite de detecção, limite



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

MODR: *Method Operable Design Region*; PAR: *Proven Acceptable Range*.

Figura 2. Fluxo de desenvolvimento do procedimento analítico seguindo abordagem *Analytical Quality by Design* (AQbD).



de quantificação e seletividade. A robustez do procedimento tecnicamente também pode ser delimitada no ATP, mas normalmente é mais adequado que seja derivada da etapa de desenvolvimento, com a construção da região de concepção operacional da MODR. Os critérios de desempenho (critérios de aceitação) também devem ser descritos e determinados com base em vários fatores, incluindo: a criticidade do CQA sendo medido; o risco de que um erro possa ocorrer; a faixa de aceitação da especificação para o CQA; o potencial impacto clínico na segurança ou eficácia (se conhecido) que um erro analítico pode ter<sup>17</sup>.

A definição do TAE pode ser uma abordagem alternativa para a avaliação individual de exatidão e a precisão descritas no ATP<sup>21</sup>. A Tabela 2 apresenta um exemplo hipotético de ATP, cujo objetivo do procedimento é a quantificação de um insumo farmacêutico ativo (IFA) em um medicamento, pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência. O ATP nesse exemplo captura as expectativas de desempenho que são impulsionadas pelo produto, como seletividade e o TAE. Uma vez definido o TAE, a exatidão e a precisão também podem ser incluídas no ATP, dependendo das necessidades específicas do teste.

As mudanças nos procedimentos analíticos podem ocorrer durante todo o ciclo de vida do produto e podem envolver a modificação dos procedimentos existentes ou uma substituição completa. Alterações importantes nas características de desempenho ou informações adicionais sobre atributos podem, em certos casos, levar à reavaliação do ATP<sup>15</sup>. O ATP pode ser aplicado prospectivamente a novos procedimentos e retrospectivamente a procedimentos existentes<sup>17</sup>.

#### Fase prospectiva

Uma vez que o ATP tenha sido elaborado, informações relevantes devem ser coletadas antes de serem iniciadas as atividades de desenvolvimento, como: estruturas químicas e suas propriedades, substâncias químicas de referência, reagentes, instrumentação e qualquer outra ligada aos requisitos operacionais. Ou seja, na fase prospectiva, o conhecimento prévio deve ser

reunido para auxiliar nas atividades de desenvolvimento do procedimento analítico. Esse conhecimento prévio pode ser conhecimento interno da empresa e da experiência analítica e/ou conhecimento externo, como referências científicas e técnicas ou princípios científicos estabelecidos<sup>19</sup>.

Uma vez que a tecnologia analítica tenha sido selecionada, experimentos preliminares podem ser realizados para seleção inicial de parâmetros que aproximem o procedimento do ATP. Na fase prospectiva, em procedimentos de separação, por exemplo, normalmente as fases estacionárias, fases móveis e modo de eluição, bem como o preparo da amostra, são rapidamente avaliados ou selecionados<sup>32</sup>. A fase prospectiva merece atenção, pois aborda as condições gerais de análise, que serão amplamente investigadas e otimizadas<sup>33</sup>.

#### Atributos do procedimento analítico e parâmetros do procedimento analítico

Os atributos do procedimento analítico devem ser identificados anteriormente à definição dos parâmetros do procedimento analítico e posteriormente à elaboração do ATP, seleção da tecnologia analítica e fase prospectiva. Os atributos do procedimento analítico devem estar dentro de limites, faixas ou distribuições para garantir a qualidade desejada do resultado medido<sup>21</sup>. Atributos para medições de cromatografia, por exemplo, podem incluir resolução, fator de simetria de pico e número de pratos teóricos. Os limites dos atributos do procedimento normalmente são definidos através de conhecimento prévio, compêndios, literatura e/ou experimentos realizados na fase prospectiva. De fato, estes atributos são representados por respostas-chave diretamente correlacionadas a uma representação matemática da qualidade dos desempenhos do método e, portanto, à qualidade dos dados analíticos<sup>32</sup>. Na literatura, encontram-se diferentes termos para atributo do procedimento analítico, termo assim descrito no documento ICH Q14<sup>21</sup>, como por exemplo: atributo crítico do método (CMA, do inglês *critical method attributes*)<sup>28,34,35</sup> e CQA<sup>36,37</sup>, confundindo este último com o CQA como elemento do QbD para o desenvolvimento do produto e não do procedimento analítico.

Tabela 2. Exemplo de perfil analítico alvo (ATP) para determinação do teor de um insumo farmacêutico ativo (IFA) no medicamento.

ATP		
Dosar o teor do IFA para garantir a qualidade do produto lote a lote, além de avaliar a estabilidade.		
Correlação com o CQA		Justificativa
O procedimento deve ser capaz de medir o teor do IFA de 90% a 110%		Eficácia do medicamento
Desempenho do método	Alvo	Justificativa
Exatidão	Incerteza padrão = 1,25%	Para garantir que a variação analítica em torno da média estimada esteja dentro da faixa de especificação mais ampla
Precisão		
Seletividade	Nenhuma interferência de impurezas ou componentes da matriz no pico do IFA	Garantir que o IFA seja dosado de maneira inequívoca, com seletividade adequada (resolução mínima de 1,5) na presença de impurezas e componentes da matriz.
Faixa reportável	90,0% a 110,0% do declarado	Faixa estabelecida na monografia do produto, em compêndio oficial

Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

ATP: Perfil analítico alvo; IFA: Insumo farmacêutico ativo; CQA: *Critical quality attributes*.



Os parâmetros do procedimento analítico devem ser identificados por ferramentas de avaliação de risco com suporte do conhecimento prévio, compêndios, literatura e/ou experimentos iniciais. Durante a avaliação de risco, os parâmetros do procedimento são rastreados e investigados para identificar aqueles que potencialmente podem afetar um ou mais atributos do método<sup>19</sup>. Entre as principais ferramentas de avaliação de risco utilizadas estão os fluxogramas, o diagrama de Ishikawa, matriz de causa e efeito e outros. A USP, no capítulo proposto <1220> sugere o uso de mapas de calor (*heat map*) para apoiar a avaliação qualitativa do risco, pois fornece uma indicação visual de quais parâmetros do procedimento são considerados como tendo um impacto potencialmente alto, médio ou baixo no desempenho do procedimento<sup>20</sup>. Na literatura, encontram-se diferentes termos para parâmetro do procedimento analítico, termo assim descrito no documento ICH Q14<sup>21</sup>, como parâmetro crítico do método (CMP, do inglês *critical method parameters*)<sup>28,34,35</sup>.

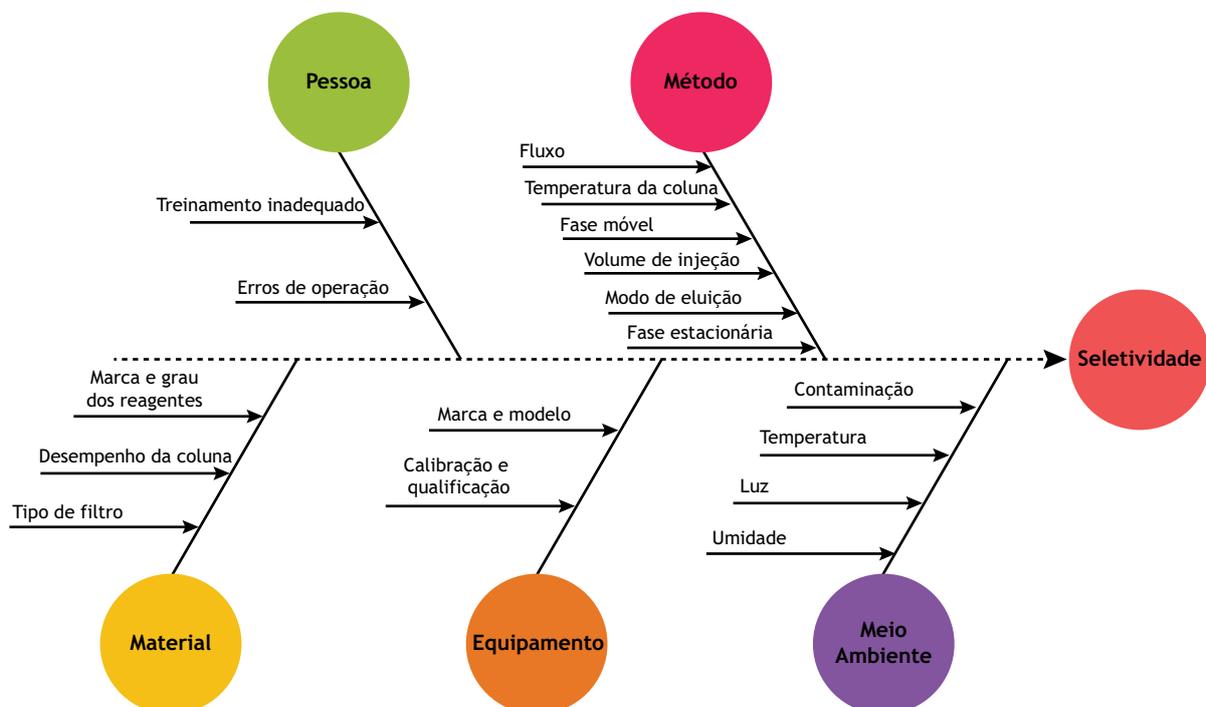
A Figura 3 apresenta um diagrama de Ishikawa hipotético com os parâmetros de procedimento analítico por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de teor de um IFA na presença de suas impurezas. Inicialmente, foram definidos os parâmetros com potencial efeito na seletividade do método, e consequentemente nas resoluções entre os picos (atributo do procedimento). Com o diagrama de Ishikawa estabelecido, é possível identificar por uma abordagem integrada, seja com *brainstorming* ou matriz de causa e efeito, por exemplo, os parâmetros com maior potencial de impactar nos atributos do procedimento. Estes devem ser extensivamente investigados na etapa seguinte, especialmente por ferramentas de DoE<sup>32</sup>.

### Desenvolvimento e otimização do procedimento analítico

Os principais objetivos do desenvolvimento de procedimentos analíticos são: identificar condições que minimizem viés, otimizar a variabilidade e estabelecer parâmetros operacionais robustos para atender ao ATP<sup>20</sup>. Para isso, os parâmetros do procedimento analítico relevantes podem ser investigados em experimentos univariados ou multivariados com uso de DoE<sup>21</sup>. Para maior compreensão da influência dos parâmetros do procedimento analítico (entradas ou fatores) nos atributos do procedimento analítico (saídas ou respostas) e seu impacto (direta ou indiretamente) no ATP, recomenda-se o uso de ferramentas de DoE.

O DoE é uma abordagem sistemática que integra experimentação multifatorial, mitigação do impacto da variabilidade e modelagem de resposta para maximizar as informações obtidas<sup>38</sup>. A aplicação do DoE é justificável devido a muitas variáveis (parâmetros) que afetam os resultados (atributos) do método. Além disso, adotar um protocolo de DoE adequado permite a identificação da MODR e, consequentemente, alto grau de compreensão do procedimento analítico<sup>21</sup>. Os parâmetros do procedimento considerados como variáveis no DoE devem ser selecionados com base na avaliação de risco na etapa anterior.

A decisão sobre a seleção da ferramenta de DoE deve ser feita com base no número de variáveis, conhecimento dos parâmetros e entendimento científico entre resultado e variável<sup>39</sup>. Por exemplo: se o efeito de todas as variáveis de entrada e suas interações devem ser medidos, o DoE pode ser aplicado e então pode ser considerado e otimizado com a metodologia de superfície



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 3. Exemplo de diagrama de Ishikawa para avaliação de risco para definição de parâmetros do procedimento analítico com potencial impacto na seletividade.



de resposta. Quando muitas variáveis forem estudadas sem a necessidade de avaliação de efeitos de interação, o método de Plackett-Burman pode ser usado<sup>15</sup>.

Diferentes estratégias para o desenvolvimento analítico a partir de DoE podem ser utilizadas. Na literatura, verifica-se a aplicação do DoE em duas fases do desenvolvimento, chamadas de triagem e otimização<sup>15,28,32</sup>. Nesses casos, o DoE de triagem é útil para estudar os efeitos de parâmetros qualitativos e/ou quantitativos nos atributos do procedimento e com um baixo número de experimentos. Os experimentos de triagem permitem identificar os parâmetros que não apresentam influência nos atributos do procedimento e fixar seus valores, bem como identificar parâmetros para os quais os resultados indicam os valores ótimos, que também podem ser definidos. Outra vantagem é a possibilidade de mover o domínio experimental para o DoE de otimização, conduzindo aos melhores resultados. O delineamento de Plackett-Burman e planejamentos fatoriais fracionários são os mais empregados na triagem<sup>32</sup>. Moreira e Lourenço aplicaram a matriz de Plackett-Burman nos experimentos de triagem para a separação cromatográfica do cloridrato de verapamil e suas impurezas com 13 variáveis analíticas (tipo de tampão na fase móvel, concentração do tampão, pH do tampão, tipo de solvente orgânico na fase móvel, concentração de hidróxido de amônio na fase móvel, tipo de coluna C18, temperatura da coluna, fluxo da fase móvel, volume de injeção, tempo de eluição do primeiro gradiente, tempo de eluição do segundo gradiente, proporção de solvente orgânico na fase móvel durante a eluição do gradiente e tempo de eluição isocrática). De acordo com os efeitos observados nas respostas de interesses, foram selecionados os fatores pH do tampão, a concentração de hidróxido de amônio e o volume de injeção para a fase de otimização<sup>40</sup>.

Ressalta-se que a fase de triagem não é obrigatória e pode ser evitada com base em conhecimento preliminar e/ou experimentos univariados, desde que a informação disponível permita um planejamento racional da otimização subsequente.

A fase de otimização geralmente consiste na aplicação da metodologia de superfície de resposta para estimar a interação principal e/ou efeitos quadráticos dos parâmetros nos atributos do procedimento analítico. Nesse caso, podem ser estudados pelo menos três níveis para cada parâmetro a fim de avaliar a presença de curvatura do modelo, sendo possível obter um modelo de regressão preditivo e, assim, desenhar um mapa dos valores dos atributos do procedimento previstos em todo o domínio experimental (superfície resposta ou gráfico de contorno)<sup>17,32</sup>. Para a separação cromatográfica do cloridrato de verapamil e suas impurezas, o delineamento composto central foi selecionado para ajustar um modelo de regressão que explicou a resposta cromatográfica em função das condições analíticas utilizadas como fatores (pH do tampão, concentração de hidróxido de amônio e volume de injeção). Os modelos de regressão permitiram o estudo de superfície resposta, avaliação da interação entre os fatores e construção da MODR<sup>40</sup>.

Alguns artigos utilizam também a estratégia do uso do DoE para robustez, após o DoE de otimização. Nesse caso, é avaliado um grande número de fatores e, normalmente, nenhum efeito é

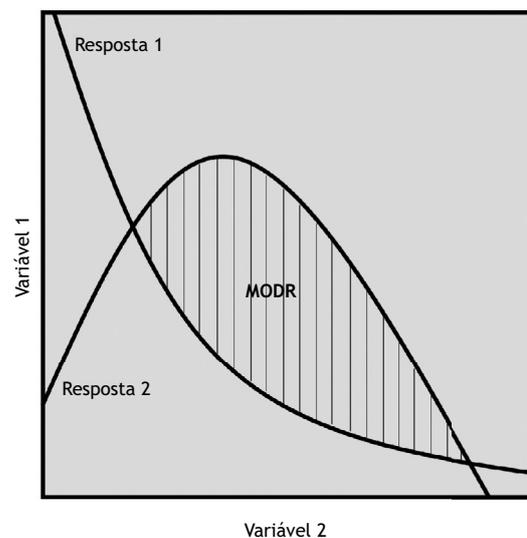
esperado durante os testes. Porém, ressalta-se que, para a avaliação de robustez, pode não ser necessária a etapa de DoE de robustez, uma vez que se pode definir uma MODR como parte da otimização no desenvolvimento que fornece resultados que atendem aos requisitos do ATP. Essa abordagem cria robustez automaticamente no procedimento, definindo a MODR associada aos intervalos de parâmetros do procedimento<sup>17</sup>.

### Robustez

As agências regulatórias, nacional e internacionais, vêm reconhecendo que a robustez do procedimento analítico deve ser demonstrada durante o desenvolvimento do método<sup>26,27</sup>. Com isso, implementando-se a abordagem de AQBd, quando experimentos multivariados são conduzidos, a partir de ferramentas de DoE que gerem modelos matemáticos para a previsão dos valores dos atributos do procedimento, a MODR pode ser construída. A MODR pode ser considerada como uma zona de robustez e é o espaço multivariado dos parâmetros do procedimento analítico que garantem que o ATP seja cumprido e, portanto, fornece garantia da qualidade do valor medido com um nível de probabilidade especificado<sup>21</sup>. A Figura 4 apresenta um exemplo de MODR.

Ao definir a MODR, aspectos como a incerteza dos parâmetros do modelo, bem como a probabilidade de atender às especificações dos atributos do procedimento, devem ser levados em consideração. Simulações de Monte-Carlo são ferramentas úteis para realizar esta tarefa<sup>41</sup>. Além disso, uma vez que trabalhar dentro da MODR não é considerada uma mudança no procedimento<sup>6</sup>, uma abordagem mais flexível para o método do ponto de vista regulatório é obtida.

Duas opções representam exemplos de abordagens para validação da MODR, permitindo também soluções diferenciadas: (1) um único conjunto de parâmetros operacionais da MODR é selecionado (normalmente as condições operacionais pretendidas), o que para alterações futuras dos parâmetros dentro da MODR, uma avaliação



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 4. Exemplo ilustrativo de *Method Operable Design Region* (MODR).



com relação a atividades de validação adicionais deve ser realizada ou (2) condições operacionais pretendidas e os extremos da MODR são selecionados, permitindo total flexibilidade operacional sem demanda por validação adicional<sup>21</sup>. Essa verificação multiponto dentro da MODR, com avaliação conjunta de exatidão e precisão, provavelmente representa a maior probabilidade da capacidade do procedimento de atender aos requisitos do ATP.

#### *Estratégia de controle do procedimento analítico e estabelecimento das condições do procedimento analítico*

Nesta etapa, deve-se elaborar a versão inicial da estratégia de controle do procedimento analítico; esta deve ser definida antes da validação e confirmada após a finalização da validação. A estratégia de controle preliminar é definida durante o processo de desenvolvimento do procedimento e inclui o SST e outros controles ambientais ou dos procedimentos necessários para que ele atenda ao ATP. Os atributos do procedimento, identificados durante o desenvolvimento como críticos, devem ser controlados e suas condições, materiais ou critérios aceitáveis devem ser explicitamente especificados no procedimento. Os critérios de aceitação devem ser baseados em critérios de desempenho do procedimento analítico e os componentes do SST devem ser selecionados usando avaliação de risco, bem como conhecimento e compreensão dos dados de desenvolvimento. Além disso, o esquema experimental para futuros movimentos de parâmetros dentro da MODR pode ser predefinido na estratégia de controle<sup>20,21</sup>.

Ao longo das etapas do AQBd, o conhecimento obtido do procedimento analítico deve ser registrado. Recomenda-se compilar as informações do procedimento analítico com as seguintes informações: características de desempenho descritas no ATP, critérios de aceitação dos atributos do procedimento analítico, os parâmetros do procedimento analítico e as suas definições (ponto de trabalho), estratégia de controle do procedimento analítico e até a configuração de uma estratégia de validação do procedimento analítico para as características de desempenho.

Os pontos de trabalho ou condições estabelecidas para o método são as definições para cada parâmetro analítico avaliado. Podem ser escolhidos de acordo com diversos critérios, com base em conveniências ou facilidades operacionais, como menor quantidade de solventes ou aditivos, menores custos, menor tempo de análise, bem como com base em critérios estatísticos, como maior probabilidade de cumprir os requisitos do ATP, e assim por diante. Quando utilizada a estratégia univariada podem ser estabelecidos pontos dentro dos PAR para o procedimento analítico. Quando utilizada a estratégia multivariada, podem ser definidos

os pontos específicos dentro da MODR selecionados como pontos de operação antes de realizar a validação<sup>33</sup>.

Na literatura, não existe um consenso sobre como a estratégia de controle deve ser realizada. Encontra-se o uso de gráficos de controle para monitoramento do procedimento analítico<sup>42</sup>, de modelos de regressão para calcular os riscos de o método não atender às especificações na rotina<sup>42</sup> e a definição de parâmetros de SST, junto com os seus limites<sup>43</sup>.

## CONCLUSÕES

A implementação do AQBd deve ser uma parte importante do processo QbD, pois apoia o desenvolvimento e a implementação de métodos com foco nos atributos de qualidade do produto que devem ser controlados para garantir segurança e eficácia do medicamento. O desenvolvimento de procedimentos analíticos com a abordagem AQBd resulta em uma compreensão mais ampla do método, o que significa facilidade de melhorias e abordagens regulatórias mais flexíveis. No entanto, diversos desafios dificultam a plena implementação dessa abordagem, como a interpretação dos conceitos do AQBd e do escopo de seus elementos-chave. Isto porque as primeiras diretrizes para a indústria farmacêutica estão sendo elaboradas recentemente e a literatura científica apresenta trabalhos acerca do tema, porém, com diferenças entre as etapas do AQBd e, principalmente, com descrição de somente algumas etapas e não todas. Com isso, este artigo descreve as etapas consideradas necessárias para o desenvolvimento analítico a partir do AQBd, unindo o conhecimento científico com as mais recentes diretrizes para a indústria farmacêutica.

As etapas do AQBd incluem o estabelecimento do ATP, identificação dos atributos e parâmetros críticos do procedimento analítico, desenvolvimento e otimização do procedimento analítico, avaliação da robustez e definição da MODR e da estratégia de controle. Além disso, todo o ciclo de vida do método deve ser considerado, como o desenvolvimento por AQBd (estágio 1), a etapa de validação (estágio 2) e o monitoramento contínuo (estágio 3), sendo este último implementado após o estabelecimento de um método analítico para controle de qualidade. Considerando-se que o AQBd vem ganhando atenção pela academia, indústria e agências regulatórias, acredita-se que a exigência da aplicação dessa abordagem na indústria farmacêutica logo se tornará uma realidade. Assim, este trabalho também permite divulgar e demonstrar a aplicabilidade mais ampla do AQBd para futuras atividades e padronização regulatória para a indústria farmacêutica nacional.

## REFERÊNCIAS

1. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res.* 2008;25:781-91. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9511-1>
2. Handoo S, Arora V, Khera D, Nandi PK, Sahu SK. A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally. *Int J Pharm Invest.* 2012;2(3):99-105. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.104392>
3. Zhang L, Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian J Pharm Sci.* 2017;12(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006>



4. Juran JM. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. New York: Simon and Schuster; 1992.
5. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. London: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2008.
6. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. London: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2009.
7. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management. London: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2021.
8. Breaux J, Jones K, Boulas P. Understanding and implementing efficient analytical methods development and validation. *Pharm Technol Analyt Chem Test*. 2003;(Suppl.1):6-13.
9. Chatterjee S. QbD considerations for analytical methods: FDA perspective. In: US IFPAC annual meeting; Baltimore, United States. Silver Spring: US Food and Drugs Administration; 2013[acesso 13 dez 2022]. Disponível em: <https://qbdworks.com/wp-content/uploads/2014/06/AnalyticalQbDIFPAC.pdf>
10. Borman P, Nethercote P, Chatfield M, Thompson D, Truman K. The application of quality by design to analytical methods. *Pharm Technol*. 2007;31(10):142-52.
11. Schweitzer M, Pohl M, Hanna-Brown M, Nethercote P, Borman P, Hansen G et al. Implications and opportunities of applying QbD principles to analytical measurements. *Pharm Technol*. 2010;34(2):52-9.
12. Vogt FG, Kord AS. Development of quality-by-design analytical methods. *J Pharma Sci*. 2011;100(3):797-812. <https://doi.org/10.1002/jps.22325>
13. Reid GL, Cheng G, Fortin DT, Harwood JW, Morgado JE, Wang J et al. Reversed-phase liquid chromatographic method development in an analytical quality by design framework. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. 2013;36(18):2612-38. <https://doi.org/10.1080/10826076.2013.765457>
14. Hubert C, Houari S, Rozet E, Lebrun P, Hubert P. Towards a full integration of optimization and validation phases: an analytical-quality-by-design approach. *J Chromatogr A*. 2015;1395:88-98. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.03.059>
15. Peraman R, Bhadrara K, Padmanabha Reddy Y. Analytical quality by design: a tool for regulatory flexibility and robust analytics. *Int J Anal Chem*. 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/868727>
16. Prajapati PB, Jayswal K, Shah SA. Application of quality risk assessment and DoE-based enhanced analytical quality by design approach to development of chromatography method for estimation of combined pharmaceutical dosage form of five drugs. *J Chromatogr Sci*. 2021;59(8):714-29. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmaa118>
17. Verch T, Campa C, Chéry CC, Frenkel R, Graul T, Jaya N et al. Analytical Quality by Design, life cycle management, and method control. *AAPS J*. 2022;24(1):34. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00685-2>
18. Jackson P, Borman P, Campa C, Chatfield M, Godfrey M, Hamilton P et al. Using the analytical target profile to drive the analytical method lifecycle. *Anal Chem*. 2019;91(4):2577-85. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04596>
19. Orlandini S, Hancu G, Szabó ZI, Modroiu A, Papp LA, Gotti R et al. New trends in the quality control of enantiomeric drugs: quality by design-compliant development of chiral capillary electrophoresis methods. *Molecules*. 2022;27(20):1-28. <https://doi.org/10.3390/molecules27207058>
20. United States Pharmacopeia - USP. 45-the National Formulary 40. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2022.
21. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q14 on analytical procedure development. London: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2022.
22. Botelho LL, Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gest Soc*. 2011;5(11):121-36. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial União*. 31 mar 2022.
24. Jagan BG, Mahapatra AK, Murthy NP, Patra RK. Quality by design (QbD): principles, underlying concepts and regulatory prospects. *Thai J Pharm Sci*. 2021;45(1):54-69.
25. Carmo AC, Piras SS, Rocha NF, Gratieri T. Main reasons for registration application refusal of generic and similar pharmaceutical drug products by the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). *BioMed Res Int*. 2017;2017:1-11. <https://doi.org/10.1155/2017/7894937>
26. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q2(R2) on validation of analytical procedures. London: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2022.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, 2017. *Diário Oficial União*. 25 jul 2017.
28. Tome T, Zigart N, Casar Z, Obreza A. Development and optimization of liquid chromatography analytical methods by using AQBd principles: overview and recent advances. *Org Process Res Dev*. 2019;23:1784-802. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00238>
29. Bousses C, Ferey L, Vedrines E, Gaudin K. Using an innovative combination of quality-by-design and green analytical chemistry approaches for the development of a stability indicating UHPLC method in pharmaceutical products. *J Pharm Biomed Anal*. 2015;115:114-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.07.003>



30. Kovac L, Casar Z, Lusin TT, Roskar R. Development of an analytical method for determination of related substances and degradation products of cabotegravir using analytical quality by design principles. *ACS Omega*. 2022;7(10):8896-905. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c07260>
31. Parr MK, Schmidt AH. Life cycle management of analytical methods. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;147:506-17. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.020>
32. Deidda R, Orlandini S, Hubert P, Hubert C. Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: a critical review. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;161:110-21. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.050>
33. Orlandini S, Pinzauti S, Furlanetto S. Application of quality by design to the development of analytical separation methods. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405:443-50. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6302-2>
34. Otašević B, Šljivić J, Protić A, Maljurić N, Malenović A, Zečević M. Comparison of AQbD and grid point search methodology in the development of micellar HPLC method for the analysis of cilazapril and hydrochlorothiazide dosage form stability. *Microchem J*. 2019;145:655-63. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.11.033>
35. Žigart N, Časar Z. Development of a stability-indicating analytical method for determination of venetoclax using AQbD principles. *ACS omega*. 2020;5(28):17726-42. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02338>
36. Bonde S, Bonde CG, Prabhakar B. Quality by design based development and validation of HPLC method for simultaneous estimation of paclitaxel and vinorelbine tartrate in dual drug loaded liposomes. *Microchem J*. 2019;149. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.103982>
37. Zhang H, Wang J, Chen Y, Shen X, Jiang H, Gong X et al. Establishing the chromatographic fingerprint of traditional Chinese medicine standard decoction based on quality by design approach: a case study of *Licorice*. *J Sep Sci*. 2019;42(6):1144-54. <https://doi.org/10.1002/jssc.201800989>
38. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 10a. ed: Hoboken: John Wiley & Sons; 2019.
39. Rodrigues MI, Iemma AF. Experimental design and process optimization. Boca Raton: CRC; 2014.
40. Moreira SC, Lourenco FR. Development and optimization of a stability-indicating chromatographic method for verapamil hydrochloride and its impurities in tablets using an analytical quality by design (AQbD) approach. *Microchem J*. 2020;154. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104610>
41. Rozet E, Lebrun P, Hubert P, Debrus B, Boulanger B. Design spaces for analytical methods. *Trends Anal Chem*. 2013;42(24):157-67. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.09.00>
42. Deidda R, Avohou HT, Baronti R, Davolio PL, Pasquini B, Del Bubba M et al. Analytical quality by design: Development and control strategy for a LC method to evaluate the cannabinoids content in cannabis olive oil extracts. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;166:326-35. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.01.032>
43. Yao H, Vancoillie J, D'Hondt M, Wynendaele E, Bracke N, De Spiegeleer B. An analytical quality by design (aQbD) approach for a L-asparaginase activity method. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;117:232-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.08.042>

#### Contribuição dos Autores

Moire RB, Sousa FFM, Nascimento DD, Magalhães JL, Oliveira CA, Prado LD - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.