

REVISÃO

<https://doi.org/10.22239/2317-269X.02463>

Proposta de implementação da verificação continuada de processos em medicamentos desenvolvidos por *Quality by Design*, utilizando a ferramenta 5W2H

Proposal for implementing continuous process verification in medicines developed by Quality by Design using the 5W2H tool

RESUMO

Rosilene dos Santos Barros^I

Livia Deris Prado^{II,*} 

Introdução: A inclusão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Comitê Internacional de Cooperação Regulatória trouxe o conceito de ciclo de vida para o desenvolvimento de medicamentos. Nesse contexto, a verificação continuada de processo (VCP) garante a melhoria contínua e o controle da variabilidade nos lotes. No entanto, faltam detalhes sobre a implementação da VCP na legislação nacional e literatura científica. **Objetivo:** Aprofundar os aspectos teóricos da VCP e detalhar as atividades necessárias para sua implementação. **Método:** A pesquisa foi realizada por meio de revisão de artigos científicos e guias regulatórios nacionais e internacionais. Foi elaborado um plano de ação utilizando a ferramenta 5W2H para implementação da VCP. **Resultados:** A Anvisa passou a adotar o conceito de ciclo de vida do produto, sendo a abordagem de *Quality by Design* (QbD) recomendada. O QbD inclui a definição do perfil-alvo de qualidade do produto e uso do delineamento experimental para o entendimento das relações entre variáveis da formulação e processo nos atributos de qualidade do medicamento. O gerenciamento de riscos é essencial no QbD, sendo também relevante na validação de processos. A VCP monitora o desempenho do processo, detectando e corrigindo desvios, garantindo a consistência do produto. Ferramentas como controle estatístico asseguram variabilidade controlada e qualidade contínua na produção. Considerando-se as informações levantadas aplicou-se a ferramenta 5W2H para a construção de um plano de ação para a implementação da VCP. **Conclusões:** Este trabalho forneceu uma base teórica e prática para a implementação da VCP, auxiliando as indústrias farmacêuticas a adotarem melhores práticas no gerenciamento do ciclo de vida.

^I Wasser Farma Ltda., Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* E-mail: liviaderis@gmail.com

Recebido: 06 mar 2025

Aprovado: 25 jul 2025

Como citar: Barros RS, Prado LD. Proposta de implementação da verificação continuada de processos em medicamentos desenvolvidos por *Quality by Design*, utilizando a ferramenta 5W2H, Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro, 2025, v.13: e02463. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02463>

ABSTRACT

Introduction: The inclusion of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) in the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities introduced the concept of the product lifecycle in drug development. In this context, Continued Process Verification (CPV) ensures continuous improvement and control of batch variability. However, there is a lack of details regarding CPV implementation in both national legislation and scientific literature. **Objective:** This study aimed to explore the theoretical aspects of CPV and outline the activities required for its implementation. **Method:** The research was conducted through a review of scientific articles and national and international regulatory guidelines. An action plan was developed using the 5W2H tool for CPV implementation. **Results:** Anvisa adopted the product lifecycle concept, with the Quality by Design (QbD) approach being recommended. QbD includes defining the quality target product profile and using experimental design to understand the relationships between formulation and process variables in the critical quality attributes. Risk management is essential in QbD



and also plays a key role in process validation. CPV monitors process performance, detecting and correcting deviations to ensure product consistency. Tools such as statistical process control ensure controlled variability and continuous quality in production. Based on the information gathered, the 5W2H tool was applied to create an action plan for CPV implementation. **Conclusions:** This study provided a theoretical and practical foundation for CPV implementation, helping pharmaceutical companies adopt better practices in lifecycle management.

KEYWORDS: Quality by Design; Critical Quality Attributes; Risk Analysis; Continued Process Verification; 5W2H

INTRODUÇÃO

A atualização da regulação farmacêutica no Brasil, impulsionada pela entrada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), incorporou conceitos internacionais à legislação nacional. Isso trouxe uma nova abordagem regulatória, exigindo maior compreensão dos processos de fabricação e das características dos medicamentos produzidos no país^{1,2}.

Essa transformação regulatória tem sido fundamental para a harmonização das Boas Práticas de Fabricação (BPF) nacionais aos guias internacionais. Esse marco regulatório, obtido com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658, de 30 de março de 2022, reflete a incorporação das atividades de validação de processos no conceito de ciclo de vida do produto, estabelecendo um formato detalhado sobre como a validação deve ser implementada no contexto da produção farmacêutica.

O ciclo de vida do produto, conceito que vincula o desenvolvimento dos produtos e dos processos à qualificação e controle contínuo dos processos de fabricação, está centralizado na manutenção do processo de produção em um estado de controle, conforme estipulado pela *Food and Drug Administration* (FDA)³.

No que diz respeito à validação de processos, o FDA a define como: a coleta e a análise de dados, desde a fase de projeto do processo até a produção comercial, com o objetivo de fornecer evidências de que o processo é capaz de produzir produtos de qualidade de forma consistente³. A validação do processo abrange três fases: fase 1, que consiste no desenho do processo; fase 2, com a qualificação do processo; e fase 3, que corresponde à verificação continuada do processo (VCP)⁴. A VCP é uma estratégia de controle implementada após a validação do processo de fabricação (acompanhamento de no mínimo três lotes consecutivos), cujo objetivo é garantir que o processo permaneça sob controle ao longo do tempo, produzindo consistentemente medicamentos de qualidade e mantendo o estado de validado. Na prática, a VCP envolve a coleta e análise contínua de dados críticos do processo e da qualidade do produto durante a fabricação comercial. Com isso, permite-se identificar tendências, desvios e oportunidades de melhoria, promovendo um sistema de controle mais robusto e dinâmico, em consonância com os princípios de gestão da qualidade farmacêutica. A VCP é a fase final e contínua do ciclo de vida do produto, sendo diretamente relacionada às fases da validação de processo, uma vez que o aproveitamento do conhecimento adquirido nas fases 1 e 2 é fundamental para a eficácia da VCP.

Embora o Brasil tenha incorporado o conceito do ciclo de vida do produto, os detalhes sobre como as diferentes etapas devem ser implementadas na prática ainda são escassos na legislação nacional e na literatura científica.

A Instrução Normativa (IN) nº 138, de 30 de março de 2022, por exemplo, apresenta diferentes abordagens para a validação de processos, incluindo a tradicional, híbrida e a de verificação contínua.

Considerando o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, a abordagem tradicional no desenvolvimento é baseada principalmente em observação e experimentação empírica, com foco no controle de qualidade das matérias-primas e produtos finais, utilizando testes e amostragens para garantir que os produtos atendam às especificações regulatórias⁵. Nasr et al.⁶ mencionaram que essa abordagem, também conhecida como *Quality by Testing* (QbT) ou uma variável por vez (OFAT, do inglês *one factor at a time*), é limitada pela falta de flexibilidade nas etapas de fabricação e pela dificuldade em identificar e corrigir as causas das falhas. Isso pode resultar em altos custos, longos tempos de desenvolvimento e variações nos produtos, comprometendo sua segurança e eficácia.

Por outro lado, existem abordagens para o desenvolvimento de medicamentos mais recentes e eficientes, como o *Quality by Design* (QbD). O QbD é um paradigma de qualidade baseado no conhecimento científico e no gerenciamento de riscos, buscando uma compreensão profunda do produto e do processo ao longo de todo o ciclo de vida. Ao incorporar o QbD na validação de processos, são definidos parâmetros críticos do processo (CPPs) e atributos críticos da qualidade (CQAs), o que é essencial para garantir a qualidade contínua. A VCP deve ser adotada para produtos desenvolvidos com o QbD, garantindo um controle eficiente e contínuo ao longo do ciclo de vida do produto^{8,9}. Portanto, a conexão entre o QbD e a VCP é direta, essencial e estratégica, pois a VCP, na verdade, é uma extensão prática e operacional dos princípios do QbD na fase de produção comercial, por meio de: monitoramento contínuo de CPPs e CQAs definidos no QbD, uso de ferramentas analíticas em linha (por exemplo: *Process Analytical Technology* - PAT), análise de dados estatísticos para garantir o estado de controle e a atualização do conhecimento do processo com base em dados reais. Assim, a VCP confirma e retroalimenta o conhecimento gerado pelo QbD, fortalecendo o ciclo de melhoria contínua. A Anvisa, por meio da RDC nº 658/2022, reconhece a importância do QbD na fase de desenvolvimento, destacando a necessidade de um sistema de qualidade que garanta a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados.



A abordagem de VCP deve ser adotada para produtos desenvolvidos com a metodologia QbD, assegurando uma alta garantia de qualidade ao longo do ciclo de vida do produto e para os produtos legados (aqueles que já possuem registro na Anvisa, mas que foram desenvolvidos com a abordagem tradicional). A implementação da VCP exige uma revisão detalhada da estratégia de controle do processo com base em dados históricos de produção e eventos críticos, como desvios e reclamações¹⁰.

A crescente demanda por medicamentos e processos desenvolvidos com QbD está impulsionando a adoção de VCP, uma vez que essa abordagem permite o controle das variações no processo, com base no risco que essas variações representam para a qualidade do produto. Além do pouco detalhamento sobre as fases de validação de processo, muitos produtos legados, que representam um segmento significativo do portfólio de várias indústrias farmacêuticas no Brasil, foram desenvolvidos utilizando a abordagem tradicional e carecem da flexibilidade necessária para a implementação de uma VCP eficaz.

Este trabalho tem como objetivo propor a implementação da VCP em medicamentos sólidos orais desenvolvidos com a estratégia de QbD.

A adoção da VCP, como técnica de controle contínuo do processo, permite às empresas agirem de forma proativa frente aos riscos à qualidade, incentivar a melhoria contínua e reduzir perdas com reparações e retrabalhos, garantindo que os medicamentos produzidos atendam aos padrões de qualidade, eficácia e segurança para os pacientes.

MÉTODO

Foi conduzida uma pesquisa exploratória e descritiva, caracterizada como uma revisão narrativa da literatura científica, tanto nacional quanto internacional, com o objetivo de apresentar ou discutir tópicos relacionados à validação de processo, VCP e conceitos de QbD aplicados ao desenvolvimento e à fabricação de medicamentos, sob uma abordagem teórica e contextual. Por não seguir uma metodologia sistemática de revisão, o estudo priorizou a abrangência conceitual e a liberdade interpretativa dos pesquisadores envolvidos, o que permitiu maior profundidade na análise crítica.

O estudo foi estruturado em três fases principais: busca da literatura, seleção e análise dos conteúdos, e interpretação e síntese dos dados.

As buscas eletrônicas foram realizadas até o dia 14 de fevereiro de 2025 utilizando as bases de dados *Web of Science*, PubMed e *Google Scholar*, com a finalidade de abranger fontes científicas indexadas e acessíveis ao público acadêmico. Os descritores e as combinações das palavras-chave utilizados incluíram: *process validation, continued process verification, QbD, pharmaceutical manufacturing, ICH guidelines, GMP, process control*, entre outros. Foram empregados operadores booleanos (AND, OR) e filtros de busca quando disponíveis, a fim de refinar os resultados e aumentar a relevância dos conteúdos recuperados. Foram

selecionados os artigos científicos relevantes para o tema em questão e os critérios de inclusão estabelecidos foram: disponibilidade eletrônica do texto, pertinência ao tema abordado (validação de processo, VCP ou QbD), idiomas português e inglês, ausência de restrições quanto ao período de publicação, visando capturar tanto o embasamento teórico quanto os avanços recentes, e aceitação de diferentes tipos de publicações científicas, como artigos originais, revisões, diretrizes regulatórias e documentos técnicos de organismos reconhecidos (por exemplo: *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH*, FDA, Anvisa). Os critérios de exclusão incluíram publicações irrelevantes ao tema, duplicadas, com conteúdo meramente opinativo ou não técnico, ou ainda que não abordassem diretamente aspectos relacionados à validação de processos, verificação continuada ou aplicação prática dos conceitos do QbD na indústria farmacêutica.

Com base nessa análise, foram identificados pontos críticos para implementação da VPC no ciclo de vida de medicamentos, sendo possível elaborar um plano de ação específico para cada um deles, por meio da aplicação da ferramenta 5W2H, permitindo uma abordagem prática e estruturada para enfrentar os desafios identificados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ciclo de vida de medicamentos

Com a publicação da RDC nº 658/2022, a legislação nacional que regula as BPF de medicamentos, a Anvisa passou a adotar o ciclo de vida como termo norteador para garantir a qualidade dos produtos¹¹. O ciclo de vida é dividido em estágios que se iniciam no desenvolvimento do produto, continuam com a validação do processo e seguem até o monitoramento dos lotes comercializados. Esse ciclo se mantém ao longo de toda a existência do produto, até a sua descontinuação¹. Além das resoluções publicadas pela Anvisa¹, muitos guias e legislações internacionais são utilizados pelas indústrias farmacêuticas, especialmente por empresas multinacionais, para estruturar o sistema de gestão da qualidade, implementando as diretrizes de BPF e utilizando o conceito de ciclo de vida do produto na estratégia de validação de processos.

O guia do ICH Q10¹² fornece um modelo harmonizado do Sistema de Qualidade Farmacêutico que pode ser utilizado para as diferentes fases do ciclo de vida do produto. Ele complementa o guia ICH Q8⁸, que trata do desenvolvimento farmacêutico, e o guia ICH Q9¹³, que trata da gestão de riscos à qualidade. Visando a integração de todos os guias anteriores, o guia ICH Q12¹⁴ faz o gerenciamento completo do ciclo de vida do produto com o objetivo de harmonizar a gestão de mudanças em produtos farmacêuticos na fase pós-registro em todos os países membros do comitê gestor do ICH, de modo a facilitar a supervisão regulatória e a melhoria contínua dos produtos.

O ICH Q12¹⁴ define ferramentas e abordagens para facilitar a gestão de mudanças como: condições estabelecidas (ECs, do inglês *established conditions*), categorias de relatórios baseados em risco, documento de gerenciamento do ciclo de vida do produto



(PLCM, do inglês *product lifecycle management*) e protocolo de gerenciamento de mudança pós-aprovação (PACMP, do inglês *Post-Approval Change Management Protocol*).

Segundo o ICH¹⁴, a implementação de um sistema de gestão do conhecimento no ciclo de vida de um medicamento, visa o benefício do paciente, da indústria e das autoridades reguladoras, promove a inovação e a melhoria contínua no setor farmacêutico, de forma a fortalecer a garantia da qualidade, melhorando a oferta de medicamentos. O aumento do conhecimento sobre o produto e o processo pode contribuir para uma maior compreensão de quais alterações pós-registro exigem uma submissão regulatória, bem como uma definição do nível de categorias regulatórias para essas mudanças, ou seja, uma melhor compreensão do risco para a qualidade do produto, proporcionando uma oportunidade para maior flexibilidade em fazer alterações após a aprovação do medicamento e mais transparência entre as indústrias e autoridades reguladoras.

Dentro da abordagem da validação de processo, o guia do FDA *Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices*⁹ já descrevia o conceito de ciclo de vida do produto ligado ao desenvolvimento de produtos e processos, a qualificação comercial do processo e a manutenção do processo em um estado de controle durante a rotina de produção comercial até a sua descontinuação.

Outro guia que também já abordava o ciclo de vida do produto de acordo com a estratégia da validação de processo é o PDA *Task Force on Technical Report* nº 60 - *Process Validation: A Lifecycle Approach*, que, de forma mais abrangente, traz um entendimento melhor sobre este conceito. Os relatórios técnicos da PDA fornecem informações suficientes sobre a aplicação de métodos e abordagens estatísticas para a validação de processos.¹⁵.

O ciclo de vida de um produto é uma ferramenta que permite acompanhar e analisar seu comportamento ao longo de toda a sua existência¹¹. Compreender esse ciclo é fundamental para que a indústria ajuste suas estratégias de mercado conforme as diferentes fases pelas quais o produto passa. Em outras palavras, o ciclo de vida possibilita que as empresas acompanhem o produto desde o desenvolvimento até sua eventual retirada ou substituição no mercado. Para a maioria das indústrias farmacêuticas, o ciclo de vida dos produtos inicia-se com a pesquisa e o desenvolvimento, fase bastante extensa na maioria das vezes, e termina quando o produto é descontinuado¹¹.

Baseado nesse conceito mercadológico de ciclo de vida do produto, as diretrizes de BPF podem se estender a fase do ciclo de vida do desenvolvimento farmacêutico, assim como já são aplicadas a etapa de produção do produto, sempre buscando formas de inovação e constantemente identificando pontos de melhoria contínua, possibilitando o fortalecimento do vínculo entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades de fabricação. Sendo assim, as BPF aplicam-se a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a descontinuação do produto.

Segundo a norma, que dispõe sobre as diretrizes de BPF relacionadas às atividades de qualificação de validação do PIC/S, o conceito de ciclo de vida compreende todas as fases da vida útil de um produto, equipamento ou instalação, desde o desenvolvimento inicial ou até a descontinuação do uso². Nesse contexto, a Anvisa, de acordo com a RDC nº 658/2022, demonstra o direcionamento necessário para a abordagem dos estudos de validação de processos produtivos de medicamentos descrevendo o que cada fase do ciclo de vida deve corresponder:

- a. interligar o desenvolvimento de produtos e processos - corresponde à Fase 1;
- b. garantir a validação de processo na fase comercial - corresponde à Fase 2;
- c. manter o processo em estado de controle durante a produção comercial - corresponde à Fase 3¹.

Quality by Design (QbD)

O QbD é uma abordagem sistemática de desenvolvimento, com objetivos predefinidos e com base no conhecimento do produto, do processo e do controle de qualidade, com base na ciência e no gerenciamento de riscos à qualidade⁸.

Apesar de não ser mandatório do ponto de vista regulatório nacional, a utilização da abordagem baseada nos conceitos do QbD na fase de desenvolvimento de medicamentos é amplamente recomendada por dar ênfase à compreensão de todo o processo e produto. A Anvisa reconhece a importância da aplicação da abordagem do QbD na fase de desenvolvimento do produto ao mencionar na RDC nº 658/2022: “Art. 6º - As Boas Práticas de Fabricação se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a descontinuação do produto”¹¹ e

Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

I - a concepção do produto seja alcançada por meio do projeto, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permita a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados;

II - o conhecimento de produtos e processos seja gerenciado em todas as etapas do ciclo de vida;

III - os medicamentos sejam concebidos e desenvolvidos de forma a se levar em consideração os requerimentos das Boas Práticas de Fabricação¹.

Os critérios estabelecidos nos artigos apresentados são atendidos por meio da abordagem do QbD durante a fase de desenvolvimento dos produtos. Nesse processo, o conhecimento sobre o comportamento do produto e do processo é adquirido por meio de gerenciamento de risco da qualidade e experimentos multi-variados, que permitem um delineamento adequado do processo em todas as etapas do ciclo de vida. Isso resulta na obtenção de



produtos mais seguros e eficazes, além de facilitar a melhoria contínua, quando comparado ao método tradicional¹³.

Os elementos do QbD auxiliam em uma compreensão mais sistemática e mais aprimorada do produto e do processo em desenvolvimento, porém, não são, estritamente, requisitos regulatórios^{16,17}. A abordagem de desenvolvimento de medicamentos por QbD segue basicamente cinco etapas, conforme a Figura.

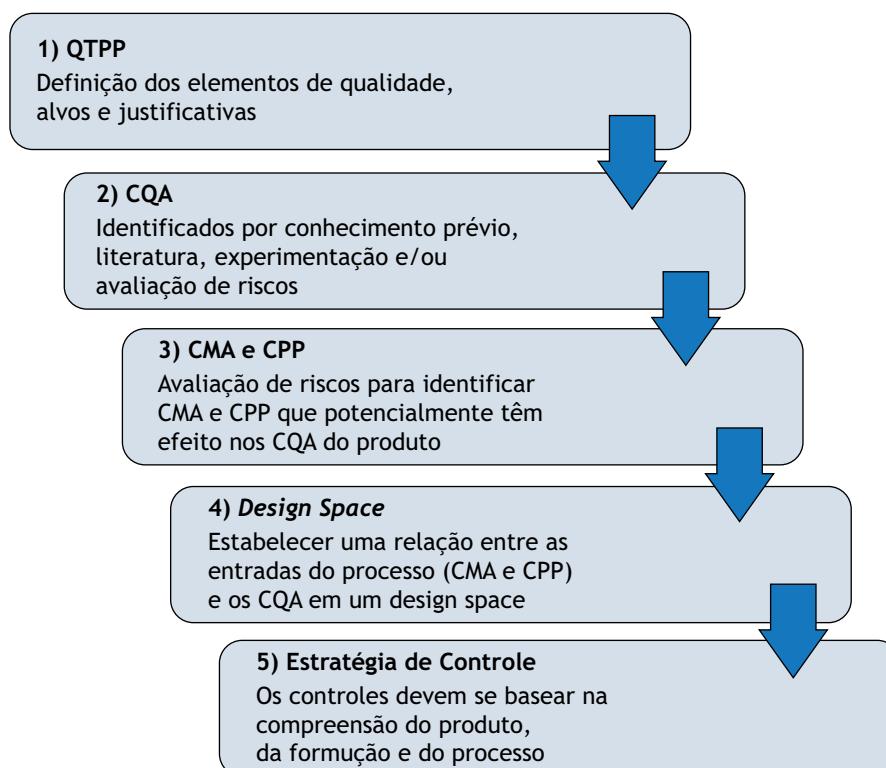
A elaboração do Perfil Alvo de Qualidade do Produto (QTPP, do inglês *Quality Target Product Profile*) é o primeiro passo para um desenvolvimento de produto baseado no conceito QbD. É um registro que contém o resumo prospectivo das características de qualidade de um produto farmacêutico que devem ser alcançadas para garantir segurança e eficácia, sendo o ideal para obter a qualidade desejada. O QTPP é a base do projeto para o desenvolvimento do produto, pois contém as características de qualidade (atributos de qualidade) com alvos e justificativas necessárias que suportam as tomadas de decisões clínicas e comerciais, nas interações com agências reguladoras e no gerenciamento de riscos^{18,19}.

Após a elaboração do QTPP, são identificados os CQAs, que são propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas que devem estar dentro de um limite, faixa ou distribuição adequados para garantir a qualidade do produto. O atributo de qualidade é considerado crítico quando existe risco para o paciente e pode ser identificado por meio da utilização de

ferramentas para avaliação dos riscos. A criticidade do atributo de qualidade está diretamente ligada à gravidade do dano e não muda mesmo com o gerenciamento dos riscos^{20,21}.

Além dos CQAs, são identificados os atributos críticos do material (CMAs, do inglês *Critical Material Attributes*), que são propriedades físicas, químicas e biológicas do insumo farmacêutico ativo (IFA), intermediários e dos excipientes que impactam de forma significativa nos CQAs e devem estar dentro de um limite, faixa ou distribuição adequados. Os CPPs são parâmetros de processo, de uma etapa do processo ou operação unitária (atividade que envolve mudanças físicas ou químicas, como moagem, mistura, granulação, secagem, compressão e revestimento) e impactam nos CQAs e devem estar dentro de um limite, faixa ou distribuição adequados. Também devem ser identificados os CPPs após a definição preliminar do processo produtivo. Tanto os CMAs quanto os CPPs podem ser definidos com base em conhecimento prévio e avaliação de risco^{22,23}.

O fundamental para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos pela abordagem de QbD é a definição das relações existentes entre as variáveis de entrada (CMAs e CPPs) e as variáveis de saída (CQAs)^{8,22}. Com isso, a próxima etapa consiste em executar o delineamento experimental (DoE, do inglês *design of experiments*) embasado nos riscos já identificados. O DoE geralmente utiliza modelos estatísticos que avaliam as variáveis e suas interações e permite identificar o *design space* (DS) do processo e do produto. Normalmente, o DoE é empregado na abordagem de



Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

QTPP: Perfil Alvo de Qualidade do Produto; CQA: Atributo Crítico de Qualidade; CMA: Atributo Crítico de Material; CPP: Parâmetro Crítico de Processo.

Figura. Etapas do *Quality by Design* (QbD).



QbD, apesar de não ser mandatório, utilizando como fatores os CMAs e/ou CPPs previamente identificados¹⁸. Como respostas do DoE, são convencionalmente selecionados o CQAs.

O DS consiste em um espaço onde são estabelecidas combinações e/ou interações multidimensionais das variáveis de um processo e de seus parâmetros, visando proporcionar a garantia da qualidade do produto^{20,24}. Para o FDA, o DS deve ser determinado a partir da combinação de, pelo menos, três variáveis, sendo o planejamento experimental (DoE) recomendado para estabelecer modelos que relacionam os CPPs e/ou CMAs com os CQAs³.

Por fim, é essencial definir uma estratégia de controle que garanta que o processo produtivo esteja operando conforme o esperado e que o produto mantenha a qualidade desejada. Derivada do DS, a etapa de elaboração da estratégia de controle deve ser fundamentada na compreensão da formulação, do produto e do processo produtivo. Essa estratégia deve ser projetada para assegurar que o produto com a qualidade exigida seja consistentemente produzido ao longo de todo o seu ciclo de vida. A estratégia de controle deve incluir o monitoramento dos CMAs e CPPs com base no impacto que esses fatores têm na qualidade do produto e do processo. Além disso, deve contemplar especificações do produto, controle das operações unitárias que influenciam a qualidade e a realização de testes em tempo real, em vez de testes no produto final. A estratégia também deve incluir um programa de monitoramento para a verificação de modelos multivariados²⁵.

Com base na estratégia de controle, a utilização das ferramentas de tecnologia analítica de processos (PAT, do inglês *process analytical technology*) está mais frequente na abordagem QbD. Embora a PAT tenha sido introduzida na indústria farmacêutica no início do século 21, novas ferramentas PAT foram introduzidas durante os últimos 20 anos.²⁶ A PAT é um importante elemento do QbD com objetivo de garantir qualidade ao produto na fase de desenho do processo. Com uma variedade de metodologias e tecnologias usadas para projetar, analisar e controlar os processos fabris nas indústrias, o objetivo final da PAT é melhorar a segurança e a qualidade dos produtos e processos. Com a aplicação da PAT, os CPPs e os principais indicadores de desempenho (KPI) são bem definidos, compreendidos e monitorados de forma contínua para garantir que os alvos dos CQAs sejam alcançados consistentemente.

Quando aplicada à VCP, as ferramentas PAT garantem a qualidade do produto durante todo o processo de fabricação. Sendo utilizadas como estratégia de controle para monitorar processos em tempo real, durante o processo e não mais nos testes finais no produto acabado, permitem melhorar a compreensão e otimizar processos, detectar defeitos e soluções rápidas para os problemas. Segundo Kim et al.²⁶, essas ferramentas são uma tendência que vem sendo adotada de forma gradativa, por contribuir significativamente para estabelecer o controle do processo.

Apesar de amplamente reconhecida como uma ferramenta estratégica no contexto do QbD e da VCP, a implementação do PAT na indústria farmacêutica ainda é marcada por importantes desafios, tais como: tecnológicos - integração com equipamentos

legados incompatíveis com sensores analíticos modernos, validação e qualificação de sistemas PAT, falta de padrões e diretrizes práticas específicas, gestão e interpretação de grandes volumes de dados e manutenção e suporte técnico; organizacionais - cultura conservadora e aversão a mudanças, falta de capacitação técnica, integração multidisciplinar limitada, desafios no gerenciamento de mudanças, dificuldade de mensurar retorno sobre o investimento, entre outros.

Gerenciamento de riscos

Nos últimos anos, a preocupação e a discussão sobre os riscos inerentes aos processos e atividades na indústria farmacêutica aumentaram proporcionalmente à importância do tema. De acordo com Lundin e Jönsson²⁷, os riscos na comunidade estão em constante mudança e são gerenciados por indústrias, autoridades e organizações. Por isso, é fundamental desenvolver técnicas eficazes para a análise e o gerenciamento de riscos. A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), em seu Guia 73:2009 (Gestão de Riscos - Vocabulário), aborda os conceitos básicos de gestão de riscos e define risco como a combinação de quatro elementos: fonte de risco, causa, evento e consequência. Além disso, os seguintes termos são utilizados na gestão de riscos: perigo é a fonte potencial de dano, dano é lesão ou dano à saúde das pessoas, ou dano à propriedade ou ao meio ambiente e o risco é a combinação da probabilidade de um evento e das suas consequências.

No Brasil, especialmente após a publicação do novo marco regulatório sobre as BPF, a Anvisa aprimorou os requisitos de qualidade e segurança dos medicamentos para garantir a conformidade com os padrões internacionais. Nesse contexto, a abordagem de gerenciamento de riscos, integrada à gestão da qualidade na indústria farmacêutica, foi introduzida como um componente essencial para um sistema de qualidade eficaz²⁸. Recentemente, a Anvisa publicou o Guia nº 62/2023 - versão 1²⁹, denominado Guia de Gerenciamento de Riscos da Qualidade (GRQ). Este guia, embora regulatório, não é normativo, e traz recomendações sobre as melhores práticas para procedimentos, rotinas e métodos que envolvem riscos no setor farmacêutico. O guia define, de forma geral, o risco como a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e a severidade desse dano. Além disso, utiliza como base o ICH Q9, que trata da gestão de riscos à qualidade, e reflete o entendimento da agência sobre o gerenciamento de riscos da qualidade como um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade dos medicamentos durante todo o ciclo de vida do produto.

O Guia nº 62/2023²⁹ descreve dois princípios básicos para gerenciamento de riscos da qualidade. O primeiro é que a avaliação do risco à qualidade deve ser baseada no conhecimento científico e, em última instância, vinculada à proteção do paciente. O risco à qualidade inclui situações em que a disponibilidade do produto pode ser afetada, levando a possíveis danos ao paciente. O segundo se relaciona ao nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gerenciamento de riscos da qualidade que deve ser compatível com o nível do risco.



O gerenciamento de riscos é essencial para identificar, evitar e propor ações de mitigação contra os efeitos indesejados que podem ocorrer em um processo ou atividade. Ele oferece diversos benefícios, como a otimização dos serviços de controle de qualidade, a redução de custos e o aprimoramento do conhecimento e domínio dos processos, promovendo a melhoria contínua na produção de medicamentos. A avaliação de riscos é um processo integrado que envolve a identificação e análise dos riscos aos quais uma organização está exposta, permitindo a criação e implementação de estratégias para mitigar ou enfrentar esses riscos. Na indústria farmacêutica, essa avaliação é crucial para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Apesar de ser uma exigência das agências reguladoras, a forma de implementação do gerenciamento de riscos na indústria farmacêutica ainda não é padronizada³⁰. Segundo Kaleem et al.³¹, a avaliação de risco permite identificar as fontes de variação de um sistema e, assim, priorizar os pontos críticos para investigação de um processo.

Para estabelecer um sistema de gerenciamento de riscos eficaz, é necessário incluir processos sistemáticos que coordenem, facilitem e melhorem a tomada de decisões com base científica em relação aos riscos. De acordo com o Guia n° 62/2023²⁹, existem etapas específicas para iniciar e planejar um processo de gerenciamento de riscos da qualidade, tais como: definição do problema ou questão de risco, incluindo suposições relevantes e a identificação do potencial de risco; coleta de informações básicas ou dados sobre o perigo, dano ou impacto potencial na saúde humana, que são essenciais para a avaliação do risco; designação de um líder e recursos necessários; e a elaboração de um cronograma, definição das entregas e o nível adequado de tomada de decisão para o processo de gerenciamento de riscos²⁹.

Como parte do gerenciamento dos riscos, a análise de risco utiliza ferramentas para analisar o risco associado aos perigos identificados. A análise de risco é o processo qualitativo ou quantitativo de vincular a probabilidade de ocorrência e a gravidade dos danos (severidade). Em algumas ferramentas de gerenciamento de riscos, a capacidade de detectar o dano (detectabilidade) também influencia a estimativa do risco. O ICH Q9 descreve uma lista, não exaustiva, de ferramentas conhecidas utilizadas para análises de riscos:

- a. Métodos básicos de facilitação do gerenciamento de riscos (fluxogramas, lista de verificação, mapeamento do processo, diagramas de causa e efeito - Ishikawa/Espinha de peixe);
- b. Análise dos Efeitos do Modo de Falha (FMEA, do inglês, *Failure Mode Effects Analysis*);
- c. Análise do Modo de Falha, Efeitos e Criticidade (FMECA, do inglês *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*);
- d. Análise de Árvore de Falhas (FTA, do inglês *Fault Tree Analysis*);
- e. Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP, do inglês *Hazard Analysis and Critical Control Points*);

- f. Análise de Perigos e Operabilidade (HAZOP, do inglês *Hazard Operability Analysis*);
- g. Análise Preliminar de Perigos (PHA, do inglês *Preliminary Hazard Analysis*);
- h. Classificação e filtragem de riscos;
- i. Ferramentas estatísticas de apoio (cartas de controle, média móvel ponderada, delineamento de experimentos, histogramas, gráficos de Pareto e análise da capacidade do processo).

O gerenciamento de riscos à qualidade é essencial em todas as fases do ciclo de vida do produto, incluindo o desenvolvimento e a validação. Ele faz parte da construção do conhecimento e da compreensão das situações de risco, permitindo tomar decisões adequadas sobre o controle a ser utilizado durante a fabricação comercial dos medicamentos. O objetivo é tomar decisões assertivas, promover reavaliações contínuas e incentivar a melhoria contínua dos processos²⁹. De acordo com o ICH Q9¹³, o gerenciamento de risco à qualidade deve ser integrado ao desenvolvimento do produto, com o objetivo de criar um medicamento de alta qualidade e um processo de fabricação eficaz. O aprimoramento do conhecimento sobre o desempenho do processo e as características do produto desejado permite avaliar os atributos de qualidade, os atributos dos materiais e estabelecer opções de processamento e parâmetros de processo. Com isso, é possível identificar quais desses atributos e parâmetros são críticos para o processo e precisam ser controlados ao longo do ciclo de vida do produto. Além disso, é fundamental realizar revisões contínuas das avaliações de risco e dos planos de mitigação, para garantir que a estratégia de controle seja adequada, com base no histórico de fabricação do produto³².

Como parte da abordagem QbD, a avaliação de risco é empregada para a identificação de CQA, CMA e CPP. A partir da relação estabelecida entre os elementos descritos no QTPP, o passo seguinte é a identificação dos CQAs, sendo a criticidade baseada principalmente na influência na eficácia e segurança do produto. A identificação de CQA é uma parte importante no desenvolvimento farmacêutico e várias ferramentas podem ser utilizadas, por exemplo: compreensão do QTPP, revisão da literatura e dados históricos, estudos de experimentação e desenvolvimento, ferramentas estatísticas avançadas e análise de risco. Posteriormente, são identificados atributos de material e parâmetros de processo críticos, para que sejam investigados com profundidade, para serem mantidos em controle no ciclo de vida do produto.

Diferentes estudos mostram a aplicação de diferentes ferramentas de análise de risco, especialmente na identificação de CMA e CPP. Após a elaboração do QTPP, Charoo et al.³³ utilizaram a ferramenta de PHA para identificação de CMA e CPP com risco para os CQAs no estudo sobre aplicação de QbD para desenvolvimento de comprimidos dispersíveis. Han et al.³⁴ estudaram a interação mútua entre os CMA dos intermediários e CPP de comprimidos de telmisartana com base na abordagem de QbD. Os autores aplicaram o FMEA para quantificar o risco



relacionado aos CPP da etapa de granulação úmida de alto cisa-lhamento com o objetivo de investigar a robustez do processo de fabricação por meio de análises multivariadas. Para isso, foram levados em consideração o conhecimento e a experiência com processos semelhantes e o QTPP.

Claycamp et al.³⁵ utilizaram de forma sequencial ferramentas de avaliação de risco qualitativa e quantitativa na formulação de comprimidos de ciprofloxacina. Os autores basearam-se em um estudo anterior, no qual primeiro um diagrama de Ishikawa e um FMEA foram usados para identificar as variáveis de material e processo mais prováveis que poderiam afetar o QTPP para granulação e comprimido. Foram identificados como CQAs a dissolução, a desintegração e a uniformidade de conteúdo dos comprimidos. Para os CMA, o nível e a fonte do aglutinante, o nível de desintegrante e o tipo de estearato de magnésio utilizado como lubrificante foram identificados como variáveis de maior risco. Os CPP considerados foram a pressão dos rolos e a velocidade do granulador, assim como a velocidade de compressão dos comprimidos de ciprofloxacina.

Corroborando com a aplicação combinada de ferramentas, Costa et al.³⁶ afirmaram que é importante compreender que não existe uma ferramenta de gerenciamento de risco apropriada para todos os casos e que é possível fazer adaptação de uma ferramenta para atendimento de necessidades específicas. Nem sempre é possível avaliar riscos específicos por uma mesma ferramenta e que em uma única avaliação de risco poderão ser usadas mais de uma ferramenta. O ICH Q9¹³ confirma o entendimento exposto quando descreve que o uso combinado das ferramentas fornece flexibilidade que pode facilitar a aplicação dos princípios de gestão do risco à qualidade, uma vez que muitas ferramentas se completam.

Validação de Processos

A validação de processos é realizada na indústria farmacêutica desde os anos 1990. Mas somente nos últimos quatro anos ocorreram mudanças realmente importantes. De acordo com

a Anvisa, a validação de processo é: “A evidência documentada de que um processo, operado dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, pode desempenhar suas funções efetivamente e reproduutivamente para a produção de um medicamento dentro de suas especificações e atributos de qualidade pré-estabelecidos” (Anvisa, 2022, p.4)².

Outras definições equivalentes são encontradas tanto na legislação brasileira como na internacional, conforme o Quadro 1.

Apesar das diferentes definições de validação de processo, todas convergem para um conceito comum: a validação tem como objetivo garantir que o processo, quando operado sob as condições predeterminadas, resultará em um produto seguro, eficaz e conforme as especificações e atributos de qualidade. Segundo Aleem et al.³⁷, a validação de processos foi desenvolvida e aplicada como um recurso para assegurar a qualidade do produto final. Dessa forma, a validação é essencial para alcançar essa meta e é um requisito regulatório para a aprovação de medicamentos. Os requisitos de validação de processos fazem parte do regulamento do sistema de qualidade, cujo objetivo é produzir consistentemente produtos adequados ao uso pretendido e garantir que os produtos atendam aos padrões de qualidade exigidos para serem utilizados para os fins propostos. A validação do processo é, portanto, um elemento-chave para garantir que esses princípios e objetivos sejam cumpridos³⁸.

A resolução vigente, à luz do novo requisito normativo, trouxe algumas mudanças sobre a forma de condução e o que não é mais aceito nos estudos de validação de processos, mas a maior delas foi em relação ao racional que passou a ser baseado na estratégia de ciclo de vida. Com isso, todo o conhecimento adquirido ao longo da fase de desenvolvimento passa a fazer parte da fase 1 da abordagem de validação, logo o gerenciamento de risco, ciclo de vida, controle estatístico e melhoria contínua devem estar intimamente relacionados com a validação de processos. Portanto, de acordo com Pazhayattil et al.³⁹, a validação de processos não é mais uma atividade singular e finita, é uma atividade contínua que tem início na fase de desenvolvimento, cobrindo a

Quadro 1. Definições de validação de processo dos órgãos regulatórios.

Anvisa RDC n° 658/2022	Anvisa IN n° 138/2022	WHO TR - 32 th OMS, 1992	PIC/S, 2004	FDA, 1987	EMEA, 2021
Ação de provar, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados.	Evidência documentada de que um processo, operado dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, pode desempenhar suas funções efetivamente e reproduutivamente para a produção de um medicamento dentro de suas especificações e atributos de qualidade preestabelecidos.	É o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.	Meio de assegurar e prover evidências de que processos são capazes de repetidamente e confiavelmente produzirem um produto final com qualidade requerida.	Evidência documentalmente estabelecida que provê com alto grau de confiança que um processo específico poderá produzir consistentemente um produto, reunindo suas pré-determinadas especificações e características de qualidade.	Meio de assegurar e prover evidências de que processos são capazes de produzir consistentemente em produto final com a qualidade requerida.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; RDC: Resolução da Diretoria Colegiada; IN: Instrução Normativa; WHO: World Health Organization; FDA: Food and Drug Administration; EMEA: Agência Europeia de Medicamentos.



fase 2 (qualificação do processo) e continuando na fase 3 (verificação continuada de processo - VCP) que pode incluir amostragens durante o monitoramento de rotina e retorno a fase 1 a medida as mudanças são introduzidas.

Assim como a Anvisa, outros guias internacionais também abordam a necessidade do conhecimento do processo à medida que definem o gerenciamento dos riscos e o controle das mudanças como pilares dos estudos de validação, se estendendo pelas três fases da abordagem da validação de processo que compõem o ciclo de vida do produto.

A Fase 1, que corresponde ao desenvolvimento e à caracterização do processo, é a etapa em que ocorre o desenho do processo e a aquisição de conhecimento, com base na compreensão das possíveis fontes de variação do processo. É nesta fase que todo o conhecimento sobre o produto e a avaliação dos riscos do processo são empregados para definir os CQA, CMA e CPP. A Fase 2, que corresponde à qualificação de desempenho do processo, envolve a confirmação do desenho do processo realizado na fase anterior, durante a fabricação do produto em escala comercial, com o objetivo de verificar a reprodutibilidade do processo frente aos parâmetros estabelecidos. Para isso, é necessário desenvolver um plano amostral que desafie a conformidade e a reprodutibilidade dos CQA, CMA e CPP definidos, a fim de validar as estratégias de controle. A Fase 3, que corresponde à verificação contínua do processo, consiste na avaliação da capacidade do processo em se manter dentro do seu estado de controle durante a produção comercial em rotina. Para isso, deve-se utilizar o mesmo plano amostral aplicado na fase 2, a fim de verificar a segurança estatística por meio dos índices de capacidade e performance do processo.^{4,40,41}.

Todos os novos processos devem ser validados e, em teoria, os estudos deveriam estar completos antes da comercialização do produto final. Quando não for possível aguardar a conclusão dos estudos realizados, é necessário validar o processo durante a rotina de produção. Processos de produtos legados, já produzidos há algum tempo, também devem ser validados. Por fim, processos que são modificados de forma significativa (inclusão ou troca de equipamentos, insumos, materiais de embalagem, entre outros), que podem afetar a qualidade do produto e/ou a reprodutibilidade do processo ocasionando a alteração do status de validado precisam ser novamente validados, já que o processo não é mais o mesmo da validação inicial^{42,43,44}.

Conforme estabelecido pela IN nº 138/2022², são definidos três tipos de validação de processo em suas subseções:

a. Validação prospectiva - refere-se à validação realizada durante o desenvolvimento do produto, normalmente durante os lotes-piloto, antes da produção em escala comercial. Esta validação também pode ser aplicada estratégicamente em situações de mudanças, por exemplo: a alteração de local de fabricação. Importante destacar que os lotes utilizados para validação do processo só serão comercializados após a conclusão bem-sucedida dos estudos.

- b. Validação concorrente - é a validação que ocorre durante a produção rotineira dos produtos. Deve ser aplicada apenas em situações excepcionais, onde a relação risco-benefício seja claramente favorável ao paciente. A decisão de realizar essa validação deve ser devidamente registrada e aprovada por pessoal qualificado.
- c. Validação retrospectiva - embora não seja mais comumente utilizada pela Anvisa, esta validação se baseia na análise de documentação de lotes já produzidos, com o objetivo de avaliar a experiência anterior de produção. O propósito é verificar que o processo não sofreu alterações e que todos os procedimentos foram realizados conforme os padrões estabelecidos.

As abordagens de validação de processo a serem utilizadas também foram atualizadas a partir da publicação da IN nº 138/2022². A legislação vigente traz em suas subseções os seguintes tipos de abordagens: tradicional e verificação contínua. A tradicional é usada na fase de desenvolvimento do produto no qual um número de lote definido é utilizado para acompanhamento durante o estudo de validação de processo. Os processos desenvolvidos por essa abordagem devem seguir o tipo de validação prospectiva antes da certificação do processo como validado¹. A verificação contínua é uma abordagem que monitora lote a lote por período definido. Pode ser usada como abordagem alternativa à validação tradicional do processo, para produtos desenvolvidos por QbD, na qual o desempenho do processo é continuamente monitorado e avaliado por meio de tecnologias analíticas de processo¹.

Diferentemente da verificação continuada, a verificação contínua do processo é uma abordagem alternativa para a validação de processos em que o desempenho do processo de fabricação é continuamente monitorado e avaliado. De acordo com o FDA, a verificação contínua do processo não é uma parte da validação do processo e sim realizada lote a lote por um período definido no lugar da validação de processo com conceitos convencionais. A PAT e o controle estatístico multivariado de processos podem ser usados como ferramentas para verificar em tempo real que os atributos de qualidade estão sendo atendidos com objetivo de detectar desvios ou variações que possam afetar a qualidade do produto final. Isso torna a verificação contínua do processo uma prática recomendada pelas agências regulatórias, sendo vista com uma abordagem mais eficiente e eficaz do que a validação pontual do processo. Já a VCP faz parte da validação do processo. Especificamente, é a terceira fase do ciclo de vida da validação de processo, seguindo o desenvolvimento (a primeira fase) e a qualificação do processo (a segunda fase). Nesta terceira fase, são tomadas medidas para fornecer garantia contínua de que o processo permanece em estado de controle. Sendo assim, o objetivo geral da VCP é assegurar que o processo esteja sob controle estatístico, produzindo produtos consistentes e de alta qualidade.

Além disso, a RDC nº 658/2022¹, em seu Art. 75, descreve a abordagem híbrida, que é uma abordagem entre a tradicional



e a verificação contínua do processo que pode ser utilizada quando houver uma quantidade substancial de conhecimento e compreensão do produto e processo obtidos com a experiência de fabricação e com os dados históricos do lote. Outra possibilidade é a utilização da abordagem por agrupamento, na qual é possível elaborar uma matriz para os estudos de validação justificando o não acompanhamento de todos os tamanhos de lote e apresentações (exceto moléculas novas), todas as rotas produtivas (desde que o volume de ocupação dos equipamentos seja proporcional) e formulações idênticas (que sejam proporcionais)¹.

Independentemente da abordagem utilizada, os processos devem se mostrar robustos e garantir uma qualidade consistente do produto antes de qualquer liberação ao mercado.

Verificação Continuada de Processos (VCP)

A VCP consiste em um conjunto de atividades e técnicas voltadas para assegurar que um processo esteja operando conforme as especificações estabelecidas e dentro do estado de controle. Seu principal objetivo é monitorar e avaliar de forma contínua e em tempo real o desempenho do processo, identificando problemas ou desvios e implementando ações corretivas. Trata-se de uma ferramenta proativa de qualidade, que permite observar tendências do processo, promovendo melhorias contínuas e ações preventivas para evitar a ocorrência de desvios. Além disso, a VCP tem como finalidade garantir que o processo mantenha seu *status* de validado, assegurando a robustez e reproduzibilidade dos dados durante todo o ciclo de vida do medicamento. Essa abordagem possibilita a detecção precoce de problemas, permitindo ajustes imediatos no processo para evitar a produção de lotes fora das especificações⁴⁵.

De acordo com a Anvisa, a VCP é definida como a “evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial”¹. A agência regulatória determina ainda que os fabricantes de medicamentos devem monitorar a qualidade do processo produtivo para assegurar que seu estado de controle está mantido durante todo o ciclo de vida do produto. As tendências relevantes do processo devem ser avaliadas e as possíveis causas tratadas, sendo necessário revisar periodicamente a extensão e frequência da VCP.

O FDA³ descreve que o objetivo da fase 3 “é a garantia contínua de que o processo permanece em um estado de controle (o estado validado) durante a fabricação comercial”, e recomenda que o monitoramento dos parâmetros do processo e dos atributos de qualidade seja contínuo, com amostragens durante o estágio de qualificação do processo até que se tenha dados suficientes para gerar estimativas reais de variabilidade.

A coleta e avaliação dos dados obtidos e informações adquiridas sobre o desempenho do processo na fase 3 possibilita a detecção de instabilidades indesejadas no processo, assim como permite a prevenção de não conformidades futuras e

implementação de melhoria contínua para o processo manter o seu estado de controle⁴⁶.

Boyer et al.⁴⁷ sugeriram que a implementação da VCP seja realizada em duas etapas devido à importância de inicialmente se obter o entendimento dos CPPs e CQAs estabelecidos a partir da avaliação de risco do processo e produto para posteriormente se definir a estratégia de controle e monitoramentos a serem realizados através da análise estatística dos dados obtidos para verificar a estabilidade do processo, confirmando seu estado de controle.

As atividades da VCP podem ser implementadas em duas etapas: fase 3A e 3B⁴⁷. Para cada uma delas devem ser elaboradas documentações que suportem as necessidades das atividades a serem conduzidas, com a estratégia de monitoramento, definição dos parâmetros e atributos a serem monitorados, definição dos responsáveis pela execução e avaliações estatísticas que serão aplicadas ao estudo. Após a elaboração e a aprovação das documentações, a etapa de coleta de dados e a obtenção de informações referente ao processo é iniciada.

Com base na sugestão de Boyer et al.⁴⁷, a fase 3A compreende a definição do plano de controle considerando os CQA e CPP a serem monitorados em um quantitativo de lotes a fim de estabelecer limites de controles que serão aplicados na fase 3B para esses atributos e parâmetros. Na fase 3B, o monitoramento dos lotes continua frente a avaliação da ocorrência de violações de regras e tomada de ação no momento da ocorrência.

De acordo com os resultados da fase 3B, é possível identificar o estado de controle ou verificar a necessidade de uma revalidação do processo. Em alguns casos, é possível identificar a necessidade de retorno à fase 1 do ciclo de vida do produto para um aprimoramento no desenvolvimento do produto e/ou melhorias no processo, ou simplesmente enviar os dados estatísticos para compor a documentação de revisão anual da qualidade do produto (RQP)¹⁰.

A VCP pode ser aplicada a todos os produtos do portfólio da empresa, tanto para os produtos novos desenvolvidos utilizando o conceito de QbD, como para os que já estão em fase de comercialização, denominados produtos legados. O que diferencia a aplicabilidade da VCP para cada um está nas fases pelas quais o produto passou anteriormente e os dados disponíveis para a implementação da fase 3.

A VCP tem como principal objetivo avaliar se o processo dos lotes produzidos na rotina para comercialização mantém o estado de controle e, para essa verificação, são utilizadas ferramentas de análise estatística. Com o processo produtivo controlado é possível controlar a qualidade do produto na sua construção/fabricação em vez de ser inspecionada no final, quando todos os custos estão inseridos ao produto e, consequentemente, o prejuízo é maior⁴⁸.

Apesar do avanço conceitual e regulatório da VCP, muitas empresas não conseguem demonstrar, de forma estruturada,



os resultados concretos obtidos com as ações implementadas ao longo do ciclo de vida do produto. Isso se manifesta em três pontos principais: falta de indicadores quantitativos claros (KPIs) que comprovem a redução de desvios após ajustes de parâmetros ou melhorias no processo, a diminuição da variabilidade interlotes, baseada em análise estatística e o aumento da conformidade dos produtos, traduzido em menor número de lotes reprovados ou retrabalhados.

A falta de detalhamento sobre os impactos concretos da VCP impede que ela seja percebida como um instrumento de valor estratégico e mensurável. Sem essa visão baseada em evidência, os desafios técnicos e organizacionais da sua implementação se ampliam, e a VCP corre o risco de ser tratada como uma exigência formal - e não como uma ferramenta de melhoria contínua.

Conectar ações a resultados reais é o que transforma a VCP de um conceito regulatório em uma prática de excelência operacional.

Como exemplo prático para a redução de desvios por não conformidade no peso médio de comprimidos (variações fora da especificação) no processo de compressão, é possível aplicar o controle estatístico do processo (CEP) na VCP com a implementação de gráficos de controle (CEP) para monitorar peso em tempo real a cada comprimido, identificar por intermédio da avaliação estatística as fontes de variação e ajuste do protocolo de VCP propondo ações de melhorias. Com isso se obtém redução nos desvios por peso fora da especificação, menor retrabalho e descarte de lotes e atualização do indicador KPI peso médio dentro do limite de controle ajustado.

O CEP é um conjunto de ferramentas de monitoramento da qualidade. Por meio da utilização dessas ferramentas, obtém-se informações sobre o comportamento do processo, identificando sua variabilidade e permitindo o controle ao longo do tempo, pela coleta contínua de dados e pela investigação e mitigação de possíveis causas especiais, responsáveis pelas instabilidades do processo em estudo^{49,50}.

No *Technical Report* nº 60¹⁰: *Process Validation: A Lifecycle Approach* de 2013 são apresentadas algumas ferramentas analíticas que podem ser utilizadas na fase 3:

- a. Estatística descritiva;
- b. Cartas de controle estatístico de processo;
- c. Poder estatístico e determinação do tamanho da amostra;
- d. Estudo de capacidade de processo e índice de capacidade;
- e. Análise de variância (ANOVA);
- f. Testes de hipótese/intervalo de confiança;
- g. Análise ou gráfico de Pareto;
- h. Plano de amostragem aceitável;

i. Intervalo de tolerância normal e não paramétrico.

Almaya et al.⁵⁰ abordaram estratégias de CEP de manufatura de medicamentos com compressão direta por meio da utilização das ferramentas como carta controle estatístico e estudo de capacidade de processo e índice de capacidade (Cpk e Ppk) para monitorar e prever estatisticamente as variabilidades do processo, garantindo que este permaneça capaz e em estado de controle preditivo. Neste estudo, são apresentados gráficos simulados, obtidos através da utilização de softwares estatísticos para tratamento de dados, de carta controle e índice de capacidade para a dosagem como CQA de um comprimido por compressão direta como ilustração dos diferentes tipos de processos: um em estado de controle estatístico, porém incapaz (Cpk e $Ppk < 1,00$) de entregar um produto dentro das especificações de forma consistente, um processo altamente capaz (Cpk e $Ppk > 1,33$), mas fora do estado de controle e por último um processo dentro do estado de controle e capaz (Cpk e $Ppk \geq 1,33$) de assegurar a qualidade atual e prever a qualidade futura do produto.

Para este tipo de processo os autores apresentaram os limites de controle inferior (LCL, do inglês *low control limit*) e superior (UCL, do inglês *upper control limit*) estabelecidos para a dosagem do produto e que podem ser empregados na fase de VCP para monitoramento desse CQA. Os autores ainda descrevem que o monitoramento rigoroso e o uso de ferramentas estatísticas e tecnológicas possibilitam a capacidade de identificar e reagir apenas as variações significativas, reduzindo perdas e assegurando a consistência na qualidade do produto.

Kharbach et al.⁵¹ abordaram a aplicação do CEP multivariado na revisão da qualidade do produto (RQP) para monitorar e aprimorar os processos de fabricação de uma mistura em pó oral contendo seis ingredientes ativos (ácido ascórbico, cloridrato de pseudoefedrina, cafeína, maleato de clorfeniramina, paracetamol e ibuprofeno) com base em dados históricos de 164 lotes produzidos no período de um ano. O estudo visou comparar a eficácia dos métodos univariado e CEP multivariado (MSPC, do inglês *multivariate statistical process control*) no monitoramento da qualidade dos lotes utilizando gráficos de Shewhart (carta controle) e índices de capacidade (Cp e Cpk) para avaliar as variáveis individualmente e aplicação da análise de componentes principais (PCA, do inglês *principal component analysis*) e gráficos baseados na estatística T2 de Hotelling utilizando escalonamento clássico (*autoscaling*) e robusto para considerar a interação entre as variáveis. Resultados diferentes foram observados pelos autores, uma vez que o CEP indicou que todos os 164 lotes estavam dentro dos limites de controle especificados nos gráficos de Shewhart indicando que o processo era aparentemente estável. No entanto, os índices de capacidade mostraram valores abaixo do ideal para alguns IFAs, sugerindo limitações do método univariado. Por outro lado, o MSPC identificou quatro lotes fora do limite de controle com dados autoscalados e sete lotes após escalonamento robusto. Esses lotes apresentaram variações sutis associadas a interações entre ingredientes ativos que o SPC CEP não detectou.



Ao remover os lotes extremos, os índices de capacidade (Cp e CPK) melhoraram significativamente, evidenciando que o MSPC é mais sensível e eficaz para detectar desvios sutis e melhorar o controle da qualidade.

Embora o CEP seja uma ferramenta poderosa para garantir a robustez dos processos farmacêuticos, sua implementação efetiva depende de mudanças estruturais e culturais. Superar os desafios tecnológicos (necessidade de dados confiáveis, padronizados e contínuos, falta de integração entre os sistemas, limitações na infraestrutura de TI e dificuldade na definição de limites de controle) e organizacionais (cultura organizacional reativa, falta de conhecimento estatístico nas equipes, desconhecimento sobre os benefícios do CEP, fragmentação entre áreas técnicas e pressão regulatória e aversão a mudanças)

exige visão estratégica, investimento em capacitação e integração entre áreas, além de um forte compromisso com a qualidade orientada por dados, conforme preconizado pela ICH Q10 e pelas diretrizes de VCP¹².

Plano de ação 5W2H para implementação da VCP

A proposta da elaboração do plano de ação 5W2H é organizar, direcionar e monitorar as ações para implementação da VCP para o desenvolvimento baseado na abordagem QbD. A ferramenta 5W2H é um plano de ação que visa executar um *checklist* visando a precisão dos resultados para planejamento e tomada de decisão quanto às ações que devem ser implementadas⁵². Essa ferramenta, devido a sua versatilidade e dinamismo, é utilizada em situações como: planejamento da qualidade; planejamento de fusões e/ou aquisições de organizações; planejamento de áreas de recursos humanos; planejamento de etapas de desenvolvimentos de produto; planejamento dos riscos, entre outros, o que torna a ferramenta extremamente útil e flexível⁵³. Além disso, a utilização da 5W2H como plano de ação oferece uma abordagem estruturada para a avaliação de riscos, fornecendo uma maneira organizada de identificar, analisar e mitigar ameaças na implementação das atividades da VCP. A planilha também é extremamente útil no contexto do CEP durante os estudos de VCP uma vez que permite identificar variações de forma a garantir que o processo permaneça dentro dos limites de controle estabelecidos. Ela facilita o planejamento, a execução e o acompanhamento das ações corretivas ou preventivas, além de otimizar a comunicação entre as equipes envolvidas no processo. Isso é essencial para manter a qualidade e eficiência de processos produtivos.

O plano de ação proposto para implementação da VCP está apresentado na Tabela 2 e considera “o que” deve ser feito, etapa por etapa. Para cada uma das etapas propostas, foram consideradas as atividades relacionadas aos elementos do QbD e da validação de processos. Ressalta-se no plano 5W2H o “quanto custa” foi definido a partir do tempo, ou seja, quanto custa em tempo para cada etapa. Observa-se no Quadro 2 a importância do aprofundamento em conhecimentos do QbD e do gerenciamento de riscos, para que sejam descritos os CQAs, CMAs e CPPs, além

dos conhecimentos relacionados ao CEP para monitoramento do processo no ciclo de vida.

O plano cobre desde a elaboração do Procedimento Operacional Padrão (POP) da VCP, passando pela seleção dos produtos a serem monitorados, classificação por criticidade, definição e execução das fases 3A e 3B da VCP, até o acompanhamento estatístico e realização de reuniões com equipes multidisciplinares. Cada etapa foi pensada de forma a garantir que os princípios do QbD sejam aplicados corretamente, com foco no entendimento e controle do processo ao longo de todo o ciclo de vida do produto.

Por exemplo, a etapa de identificação dos produtos a serem incluídos na VCP utiliza uma árvore de decisão para separação entre produtos monitorados via VCP e aqueles acompanhados por outras estratégias, como a revisão da qualidade do produto. Em seguida, a definição da matriz de criticidade permite priorizar produtos com maior risco ou impacto, como aqueles com maior número de desvios ou maior volume de produção.

Na fase 3A, são coletados dados de pelo menos 30 lotes para cada produto selecionado, visando estabelecer os limites de controle estatístico dos atributos e parâmetros críticos (CQAs, CMAs e CPPs). O plano detalha como essa coleta deve ocorrer - incluindo variações como diferentes turnos, matérias-primas e sazonalidades - e como os dados serão tratados (por exemplo: uso de gráficos de controle e índices de capacidade como Cp, Cpk, Pp, Ppk).

Na fase 3B, inicia-se o monitoramento contínuo dos parâmetros estabelecidos, com a coleta de dados de todos os lotes fabricados. Reuniões mensais com as áreas envolvidas (validação, produção, CQ e GQ) são programadas para discussão dos resultados, investigação de causas especiais e definição de ações corretivas ou melhorias contínuas.

CONCLUSÕES

A VCP deve ser entendida como uma ferramenta estratégica de melhoria contínua, capaz de identificar tendências e causas especiais de variação antes que impactem a qualidade do produto final. Para além do seu caráter regulatório, a VCP tem como objetivo confirmar o estado validado dos processos, assegurando sua robustez, reproduzibilidade e confiabilidade ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento.

Entretanto, sua implementação pode apresentar desafios, especialmente no que se refere à organização e execução das etapas necessárias para o início e manutenção do monitoramento contínuo. A ausência de diretrizes operacionais claras pode dificultar o início e a manutenção das atividades de monitoramento contínuo. Diante desse cenário, o presente estudo propôs a aplicação da ferramenta 5W2H como suporte metodológico para o planejamento das ações relacionadas à VCP, no contexto da abordagem QbD, oferecendo uma alternativa prática e eficaz para o gerenciamento dessas atividades nas organizações farmacêuticas.



Quadro 2. Plano de ação 5W2H para implementação da VCP.

5W					2H	
O quê? (What?)	Por quê? (Why?)	Onde? (Where?)	Quem? (Who?)	Quando? (When?)	Como? (How?)	Quanto custa? (How much?)
Elaborar POP de VCP	Direcionamento das atividades de VCP	Setor de validação	Analistas da validação	Início da realização dos estudos de VCP	Preenchimento da máscara do POP da empresa com o passo a passo da VCP	1 mês
Identificar os produtos que farão parte da VCP	Separar os produtos que serão monitorados pela VCP e os produtos que serão monitorados de outra forma (por exemplo: pelo RQP)	Setor de validação	Analistas da validação/ Analista do PCP	Após aprovação do procedimento de VCP	Através da elaboração de uma árvore de decisão para cada produto	O prazo pode variar de acordo com o número de produtos da empresa
Criar matriz de prioridade do(s) produto(s) mais crítico para início dos estudos de VCP	Produtos considerados mais críticos precisam ser monitorados primeiro	Setor de validação	Analistas da validação/ Analistas garantia da qualidade	Após conclusão da árvore de decisão	Elaborar critérios de classificação de criticidade dos produtos (por exemplo: produto com $>$ nº de lotes/ ano \times $>$ nº de desvios)	O prazo pode variar de acordo com o número de produtos da empresa
Elaborar protocolo para a fase 3A da VCP por produto	Descrição dos CQA, CMA e CPP do produto que serão monitorados e direcionamento das atividades de VCP	Setor de validação	Analistas da validação/ Analista do desenvolvimento	Após conclusão da matriz de criticidade	Utilizar modelo padrão de protocolo de validação para descrição detalhada das atividades de VCP	15 dias por produto
Coletar dados dos lotes selecionados para a fase 3A da VCP (Mínimo 30 lotes)	Estabelecimento dos limites de controle dos CQA, CMA e CPP	Setor de validação	Analistas da validação	Após aprovação do protocolo da fase 3A	Dados dos atributos e parâmetros considerados críticos de no mínimo 30 lotes já produzidos, seguindo a ordem de criticidade estabelecida na matriz de prioridade - 1º estudo = produto 1º lugar matriz, seguindo sucessivamente	Tempo necessário para avaliar o maior número de variáveis - turnos de produção, lotes de matérias-primas diferentes, maior período de sazonalidade e equipamentos diferentes
Elaborar relatório da fase 3A da VCP para estabelecimento dos limites de controle dos CQA, CMA e CPP	Avaliação dos resultados obtidos para estabelecimento dos limites de controle dos CQA, CMA e CPP	Setor de validação	Analista de Validação	Após conclusão da avaliação estatística dos resultados obtidos	Levantamento de resultados para avaliação estatística dos índices de capacidade do processo (Cp e CpK), gráficos de controle e índices de performance (Pp e PpK)	1 mês
Realizar reunião com as áreas diretamente envolvidas nos estudos de VCP	Compartilhar os limites de controle estabelecidos para o CQA, CMA e CPP, investigar outliers e divulgar próximas etapas da VCP	Sala de reunião ou online	Equipe multidisciplinar (Setor de validação, produção, CQ e GQ)	Após elaboração do relatório da fase 3A	Convocação da reunião para apresentação e discussão dos resultados obtidos	1 dia
Elaborar protocolo para a fase 3B da VCP por produto	Monitoramento dos limites de controle estabelecidos na fase 3A para os CQA, CMA e CPP de todos os lotes fabricados dos produtos escolhidos para VCP	Setor de validação	Analista de validação	Após conclusão satisfatória da fase 3A	Utilizar modelo padrão de protocolo de validação para descrição detalhada das atividades de VCP	15 dias por produto
Monitoramento dos CQA, CMA, CPP de todos os lotes dos produtos selecionados para VCP fabricados na empresa	Coleta de dados do Controle em Processo, resultados analíticos e operacionais do processo produtivo	Setor de validação CQ Produção	Analista de validação, CQ e Produção	Após aprovação do protocolo da fase 3B	Extração de dados do sistema ERP (por exemplo: SAP) ou alimentação de planilha elaborada pela Validação para compilar os dados	Durante todo o ciclo de vida do produto, até a sua descontinuação
Elaborar relatório fase 3B da VCP de cada produto	Verificar se o processo se mantém estável e capaz e propor melhorias, caso necessário	Setor de validação	Analista de validação	Mensal	Levantamento de resultados para avaliação estatística (gráfico de carta controle e capacidade)	1 mês
Realizar reunião com equipe multidisciplinar	Discussão dos resultados dos relatórios de VCP e investigação das causas especiais	Setor de validação	Equipe multidisciplinar (Setor de validação, Produção, CQ e GQ)	Mensal	Convocação da reunião para apresentação e discussão dos resultados obtidos	1 dia

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

POP: Procedimento Operacional Padrão; VCP: Verificação Continuada de Processo; PCP: Plano de Controle de Produção; RQP: Revisão da Qualidade do Produto; CQA: Atributo Crítico de Qualidade; CMA: Atributo Crítico de Material; CPP: Parâmetro Crítico de Processo; CQ: Controle de Qualidade; GQ: Garantia de Qualidade; ERP: Enterprise Resource Planning; SAP: Systems Applications & Products.



REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 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.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa N° 138, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. Diário Oficial União. 31 mar 2022.
3. US Food and Drug Administration - FDA. Guidance for industry PAT: process validation: general principles and practices. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2011.
4. Sumeet S, Gurpreet S. Process validation in pharmaceutical industry: an overview. *J Drug Delivery Ther.* 2013;3(4):184-8. <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i4.582>
5. 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.* 2020;147:19-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.007>
6. Nasr AM, Qushawy MK, Elkhoudary MM, Gawish AY, Elhady SS, Swidan SA et al. Quality by design for the development and analysis of enhanced *in-situ* forming vesicles for the improvement of the bioavailability of fexofenadine HCl *in vitro* and *in vivo*. *Pharmaceutics.* 2020;12(5):1-22. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050409>
7. Bezerra M, Rodrigues LNC. Quality by design (QbD) como ferramenta para otimização dos processos farmacêuticos. *Infarm Cienc Farm.* 2017;29(1):5-12. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v29.e1.a2017.pp5-12>
8. European Medicines Agency - EMA. ICH Q8 (R2) pharmaceutical development: scientific guideline. Amsterdam: European Medicines Agency; 2009.
9. Klingstam P, Olsson BG. December. Using simulation techniques for continuous process verification in industrial system development. In: Joines JA, Barton RR, Kang K, Fishwick PA, editores. 2000 winter simulation conference proceedings. Vol. 2. Piscataway: Institute of Electrical and Electronics Engineers; 2000. p. 1315-21.
10. Parenteral Drug Administration - PDA. Task force on technical report N° 60: process validation: a lifecycle approach. Bethesda: Parenteral Drug Administration; 2013[acesso 10 ago 2024]. Disponível em: https://store.pda.org/TableOfContents/TR6013_TOC.pdf
11. Bernard S. Why product lifecycle management fails pharma: time for a rethink? *Pharm Exec J.* 2013;1(1):25-8[acesso 10 ago 2024]. Disponível em: https://bernardassociatesllc.com/wp-content/uploads/2013/08/PE_Drug-Life-Optimization_StanBernard2.pdf
12. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. Amsterdam: European Medicines Agency; 2008.
13. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021.
14. European Medicines Agency - EMA. ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020.
15. Pazhayattil AB. Continued process verification: reacting to data signals. Bethesda: Parenteral Drug Association; 2020.
16. Pallagi E, Ismail R, Csoka I. Initial risk assessment as part of the quality by design in peptide drug-containing formulation development. *Eur J Pharm Sci.* 2018;122:160-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.003>
17. Cunha S, Costa CP, Moreira JN, Lobo JMS, Silva AC. Using the quality by design (QbD) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: a review. *Nanomed Nanotech Biol Med.* 2020;28:102-206. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102206>
18. Fukuda IM, Pinto CFF, Moreira CS, Saviano AM, Lourenço FR. Design of experiments (DoE) applied to pharmaceutical and analytical quality by design (QbD). *Braz J Pharm Sci.* 2018;54(spe):1-16. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000001006>
19. Mishra V, Thakur S, Patil A, Shukla A. Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(8):737-58. <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1504768>
20. Djuris J, Djuric Z. Modeling in the quality by design environment: regulatory requirements and recommendations for design space and control strategy appointment. *Int J Pharm.* 2017;533(2):346-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.070>
21. Parshuramkar P, Khobragade D, Kashyap P. Comprehension of quality by design in the development of oral solid dosage forms. *J Young Pharm.* 2023;15(3):406-18. <https://doi.org/10.5530/jyp.2023.15.56>
22. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J.* 2014;16(4):959-63. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
23. Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z, Shinde DB, Arote R. Quality by design approach: regulatory need. *Arab J Chem.* 2017;10(6):S3412-25. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>
24. Peltonen L. Design space and QbD approach for production of drug nanocrystals by wet media milling techniques. *Pharmaceutics.* 2018;10(3):1-17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030104>
25. Zhang L, Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian J Pharm Sci.* 2016;11(5):587-97. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006>



26. Kim EJ, Kim JH, Kim MS, Jeong SH, Choi DH. Process analytical technology tools for monitoring pharmaceutical unit operations: a control strategy for continuous process verification. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1-45. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060919>
27. Lundin J, Jonsson R. Master of science in risk management and safety engineering. *J Loss Prev Process Ind*. 2002;15(2):111-7. [https://doi.org/10.1016/S0950-4230\(01\)00060-2](https://doi.org/10.1016/S0950-4230(01)00060-2)
28. Stersi MA, Rito PN. Gestão de riscos à qualidade: manual prático para uso da ferramenta FMEA em processos farmacêuticos. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2019[acesso 13 set 2024]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/37159/Manual%20FMEA%20processos%20farmaceuticos.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia de gerenciamento de riscos da qualidade: guia Nº 62. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2023[acesso 23 jan 2025]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6383200/Guia_62_GerenciamentoQualidade_Medicamentos.pdf/4bda3e21-c404-4e18-9783-0ff6da5f548e.
30. Santos WM. Gestão de risco aplicada ao controle de qualidade de medicamentos [dissertação]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2023.
31. Kaleem AM, Koilpillai J, Narayanasamy D, Kaleem A. Mastering quality: uniting risk assessment with quality by design (QbD) principles for pharmaceutical excellence. *Cureus*. 2024;16(8):1-24. <https://doi.org/10.7759/cureus.68215>
32. Davis B, Lundsberg L, Cook G. PQLI control strategy model and concepts. *J Pharm Innov*. 2008;3(2):95-104. <https://doi.org/10.1007/s12247-008-9035-1>
33. Charoo NA, Shamsher AAA, Zidan AS, Rahman Z. Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets. *Int J Pharm*. 2012;423(2):167-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024>
34. Han JK, Shin BS, Choi DH. Comprehensive study of intermediate and critical quality attributes for process control of high-shear wet granulation using multivariate analysis and the quality by design approach. *Pharmaceutics*. 2019;11(6):1-25. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060252>
35. Claycamp HG, Kona R, Fahmy R, Hoag SW. Quality-by-design II: application of quantitative risk analysis to the formulation of ciprofloxacin tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(2):233-44. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0349-2>
36. Costa CC, Penco GCN, Herrera MAL, Brandão MLL. Gerenciamento de riscos à qualidade: uma abordagem prática para a indústria farmacêutica. *Rev Cient UBM*. 2023;25(48):122-38. <https://doi.org/10.52397/rcubm.v0i48.1425>
37. Aleem H, Zhao Y, Lord S, McCarthy T, Sharratt P. Pharmaceutical process validation: an overview. *Proc Inst Mech Eng Part E J Process Mech Eng*. 2003;217(2):141-51. <https://doi.org/10.1243/09544080376612801>
38. Harpreet K, Gurpreet S, Nimrata S. Pharmaceutical process validation: a review. *J Drug Deliv Ther*. 2013;3(4):189-94. <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i4.547>
39. Pazhayattil A, Ingram M, Duyan E, Zurita V. Put your continued process verification (CPV) data to work. *Bioprocess Online*. 22 maio 2020[acesso 19 ago 2024]. Disponível em: <https://www.bioprocessonline.com/doc/put-your-continued-process-verification-cpv-data-to-work-0001>
40. Gamil AM. Validation as applied for pharmaceutical process. *J Adv Pharm Educ Res*. 2015;5(2):77-85.
41. Singh S, Hussain K, Ashok PK. Process validation approach for pharmaceutical formulation: an updated review. *Int J Res Anal Rev*. 2022;9(3):1-12. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.10960.69122>
42. Padickakunnel GS, Gupta NV. Modern FDA guidance and comparative overview of FDA and EMA on process validation. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(4):14-17.
43. Govind R, Kant ARK, Nitin K. Basic concept of process validation in solid dosage form (tablet): a review. *J Drug Deliv Ther*. 2016;6(4):79-87. <https://doi.org/10.22270/jddt.v6i4.1282>
44. Sampathkumar K, Kerwin BA. Roadmap for drug product development and manufacturing of biologics. *J Pharm Sci*. 2024;113(2):314-31. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.11.004>
45. Pauli V, Kleinebudde P, Krumme M. From powder to tablets: investigation of residence time distributions in a continuous manufacturing process train as basis for continuous process verification. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;153:200-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.05.030>
46. Das A, Kadwe P, Mishra JK, Moorkoth S. Quality risk management (QRM) in pharmaceutical industry: tools and methodology. *Int J Pharm Qual Assur*. 2014;5(3):13-21.
47. Boyer M, Gampfer J, Zamamiri A, Payne R. A roadmap for the implementation of continued process verification. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2016;70(3):282-92. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2015.006395>
48. Paladini EP. Gestão da qualidade: teoria e prática. 3a ed. São Paulo: Atlas; 2012.
49. Bianchi SE, Souza KCB. Monitoramento do processo de compressão de ibuprofeno utilizando controle estatístico. *Rev Cienc Farm*. 2012;33(2):255-65.
50. Almaya A, Belder LD, Meyer R, Nagapudi K, Lin H-RH, Leavesley I et al. Control strategies for drug product continuous direct compression: state of control, product collection strategies, and startup/shutdown operations for the production of clinical trial materials and commercial products. *J Pharm Sci*. 2016;105(3):819-29. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.12.014>



51. Kharbach M, Cherrah Y, Heyden YV, Bouklouze A. Multivariate statistical process control in product quality review assessment: a case study. *Ann Pharm Fr.* 2017;75(5):319-25. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2017.07.003>
52. Monteiro DE, Fialho ICTS, Passos PM, Fuly PSC. Management of coping with the risks of COVID-19 in an onco-hematological outpatient clinic: an experience report. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(Suppl.1):1-5. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-1080>
53. Machado JBF. A importância da ferramenta 5W2H nas organizações privadas para obter eficiência na tomada de decisões. *Rev FT.* 2023;27(123):1-17. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8010182>

Contribuição dos Autores

Barros RS - Concepção, aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Prado LD - Concepção, planejamento (desenho do estudo) 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.