

Aplicação da ferramenta FMEA para análise de notificações de queixas técnicas de medicamentos líquidos no contexto de Quality by Design

Application of the FMEA tool to analyze notifications of technical complaints about liquid medicines in the context of Quality by Design

Aplicación de la herramienta FMEA para analizar notificaciones de quejas técnicas sobre medicamentos líquidos en el contexto de Quality by Design

Recebido: 22/05/2023 | Revisado: 08/06/2023 | Aceitado: 09/06/2023 | Publicado: 13/06/2023

Gabriela Vieira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5247-3681>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: vieirag212@gmail.com

Leandro Giorgetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: leandro.giorgetti@ulife.com.br

Luiza Novaes Alves Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5449-2934>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: luiza.npereira@hotmail.com

Luiza Saraiva Neves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5724-9977>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: luiza.saraiva.neves@hotmail.com

Resumo

Diante o crescimento da indústria farmacêutica nos últimos anos, diferentes abordagens podem ser adotadas no delineamento de processos de fabricação de medicamentos, visando a obtenção de produtos cada vez mais seguros e eficazes. A utilização de diferentes estratégias e tecnologias são necessárias para assegurar a identificação de todos os potenciais pontos de falhas e a otimização dos controles implementados nas etapas de manufatura. Neste contexto, o conceito de Quality by Design (QbD), amplamente promovido pela agência Food and Drug Administration (FDA) e pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH) vem se destacando no Brasil, por consistir em uma abordagem fundamentada no desenvolvimento sistemático de produtos por meio da utilização de diversas ferramentas, com base no gerenciamento de riscos de qualidade aliado à redução de custos, a fim de promover a melhoria contínua da cadeia de produção de medicamentos. O estudo apresentou uma análise quantitativa das causas de falhas potenciais notificadas pelo site oficial da ANVISA durante o período de 2020 a 2022, através da avaliação do RPN elaborada pela ferramenta FMEA dentro do contexto de QbD. Foram analisadas 453 queixas técnicas, sendo 71 queixas (15,7%) sobre medicamentos líquidos, sendo aproximadamente 77,5% referentes a problemas farmacotécnicos como embalagem, aspecto e formulação. O conceito QbD para gestão de riscos e princípios de fabricação, visa a redução de custos e implementação de estratégias de controle no desenvolvimento do processo e da formulação, que possibilitem a diminuição gradativa do número de queixas técnicas destes produtos, assim como a redução de falhas e erros humanos. **Palavras-chave:** Quality by design; FMEA; Controle da qualidade; Tecnologia farmacêutica; ANVISA; Melhoria de qualidade.

Abstract

Given the growth of the pharmaceutical industry in recent years, different approaches can be adopted in the design of drug manufacturing processes, aiming to obtain increasingly safer and more effective products. The use of different strategies and technologies is necessary to ensure the identification of all potential failure points and the optimization of the controls implemented in the manufacturing stages. In this context, the concept of Quality by Design (QbD), widely promoted by the Food and Drug Administration (FDA) and by the International Conference on Harmonization (ICH), has been highlighted in Brazil, as it consists of an approach based on the systematic development of products through the use of several tools, based on the management of quality risks allied to cost reduction, in order to promote the continuous improvement of the drug production chain. The study presented a quantitative analysis of the causes of potential failures notified by the official ANVISA website during the period from 2020 to 2022, through the evaluation

of the RPN elaborated by the FMEA tool within the context of QbD. A total of 453 technical complaints were analyzed, being 71 complaints (15.7%) about liquid drugs, with approximately 77.5% referring to pharmacotechnical problems such as packaging, appearance and formulation. The QCD concept for risk management and manufacturing principles aims at reducing costs and implementing control strategies in the development of the process and formulation, which enable the gradual decrease in the number of technical complaints of these products, as well as the reduction of failures and human errors.

Keywords: Quality by design; FMEA; Quality control; Pharmaceutical technology; ANVISA; Quality improvement.

Resumen

Dado el crecimiento de la industria farmacéutica en los últimos años, se pueden adoptar diferentes enfoques en el diseño de los procesos de fabricación de medicamentos, con el objetivo de obtener productos más seguros y eficaces. El uso de diferentes estrategias y tecnologías es necesario para garantizar la identificación de todos los posibles puntos de fallo y la optimización de los controles implementados en las etapas de fabricación. En este contexto, el concepto de Calidad por Diseño (QbD), ampliamente promovido por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), se ha destacado en Brasil, ya que consiste en un enfoque basado en el desarrollo sistemático de productos a través del uso de varias herramientas, basado en la gestión de riesgos de calidad aliada a la reducción de costos, con el fin de promover la mejora continua de la cadena de producción de medicamentos. El estudio presentó un análisis cuantitativo de las causas de potenciales fallas notificadas por el sitio oficial de ANVISA durante el período de 2020 a 2022, a través de la evaluación de la RPN elaborada por la herramienta AMFE en el contexto de QbD. Fueron analizadas 453 reclamaciones técnicas, siendo 71 reclamaciones (15,7%) sobre medicamentos líquidos, siendo aproximadamente 77,5% referentes a problemas farmacotécnicos como envase, aspecto y formulación. El concepto de QbD para la gestión de riesgos y principios de fabricación tiene como objetivo la reducción de costes y la implementación de estrategias de control en el desarrollo del proceso y formulación, que permitan una disminución gradual del número de reclamaciones técnicas de estos productos, así como la reducción de fallos y errores humanos.

Palabras clave: Calidad por diseño; FMEA; Control de calidad; Tecnología farmacéutica; ANVISA; Mejora de la calidad.

1. Introdução

Do ponto de vista clínico, as formas farmacêuticas líquidas destacam-se com relação às demais por apresentarem rápida absorção, facilidade de ajuste de dose e possibilidade de uso de dispositivos de medição que auxiliam na administração, além de características de palatabilidade e facilidade de deglutição que auxiliam na adesão ao tratamento por crianças e idosos. Contudo, medicamentos enquadrados nesta categoria apresentam maior rigor no que tange aos processos produtivos, em virtude da maior suscetibilidade a alterações físico-químicas e contaminações microbiológicas do que as formas farmacêuticas sólidas. (Glass & Haywood, 2006).

Pela sua importância na saúde e rápida absorção, os medicamentos líquidos são produtos elaborados com rigoroso controle técnico para atender às especificações das agências reguladoras, em principal a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo muito importante durante toda a produção passarem pelo Controle e Garantia da Qualidade. Para produtos que já estão no mercado, a Farmacovigilância é o acompanhamento da ação, através da identificação, avaliação e prevenção de problemas relacionados com eles. O controle da qualidade feito em formas farmacêuticas líquidas são desafiadoras, pois é de extrema importância que o medicamento, no final de todo o processo, apresente uma boa estabilidade, que é facilmente afetada pela por diversos fatores (Farkas et al, 2021). Apesar do controle rigoroso, ainda assim, podem ocorrer algumas falhas no processo, como por exemplo: falha humana, falha de equipamento/ sistema, matéria-prima/ materiais não estarem atendendo as especificações, falha em área produtiva, entre outros fatores que podem afetar o produto.

Pode-se classificar os desvios de qualidade que chegam até o cliente em três tipos (alto, médio e baixo), podendo ser diretamente prejudicial à saúde do paciente ou não acarretar nenhum problema sério. Na década de 50, Joseph Moses Juran desenvolveu o conceito QbD reconhecendo que a qualidade não pode ser testada no produto e sim construída em seu planejamento, para que as indústrias aprimorem seus processos de fabricação, por meio da otimização de sistemas operacionais e gerenciamento dos riscos relacionados à produção. (UBQ, 2019).

A utilização de ferramentas da qualidade é de extrema importância para melhorar a organização dos processos e alcançar a qualidade dos produtos, com melhoria contínua e foco nas necessidades dos clientes ela tem como objetivo ajudar a definir, mensurar e analisar a causa raiz dos problemas existentes dentro da indústria farmacêutica para agir de maneira mais assertiva e eficaz, tomando decisões com base em fatos e dados concretos. O objetivo da pesquisa é fazer uma análise através de notificações de medicamentos em forma líquida irregulares publicadas no site da ANVISA (Brasil, 2023) e com isso aplicar o conceito de Quality by Design. A ferramenta mais adequada a ser utilizada nesse contexto é a FMEA (Failure Mode and Effect Analysis), sua metodologia é utilizada para identificar falhas no processo ou no produto fazendo com que seja possível avaliar o grau de risco, possibilitando criar ações para prevenir, reduzir ou até mesmo eliminar essas falhas. (Rathore & Winkle, 2009).

2. Metodologia

O presente estudo foi baseado na pesquisa realizada por Bicouv e colaboradores publicado em 2020 (Bicouv et al., 2020), sendo adaptado para um levantamento de queixas técnicas para medicamentos líquidos, retiradas no site oficial da ANVISA (Brasil, 2023), no período de 3 anos (2020 - 2022).

Durante o levantamento de dados foram selecionadas as notificações com base na forma farmacêutica, empresas identificadas e tipo de irregularidade apresentada.

O primeiro passo foi fazer um levantamento das notificações selecionadas identificando sua forma farmacêutica. Logo após cada notificação foi categorizada conforme o tipo de irregularidade (Quadro 1), sendo posteriormente aplicado a ferramenta FMEA.

Quadro 1 - Categorização das notificações de queixas técnicas de medicamentos.

CATEGORIA	IRREGULARIDADES INCLUSAS
Aspecto	- Alteração de características organolépticas (cor, sabor, odor e textura). - Presença de formas polimorfas.
Embalagem	- Informação incorreta nas embalagens, assim como falha na codificação de dados variáveis na embalagem externa e rótulo.
	- Falha na selagem da embalagem.
	- Embalagem do produto com material diferente do registrado.
Envase	- Problemas na linha de envase dos medicamentos.
Não Conformidade Regulatória	- Produtos falsificados ou não registrados no órgão regulamentador.
Doseamento	- Teor de princípio ativo fora da especificação.
Formulação	- Presença de molécula indesejada durante a formulação do medicamento.
Pureza	- Presença de impurezas.
Contagem Microbiológica	- Contagem de microrganismos fora das especificações.
Estabilidade	-Obtenção de resultados fora da especificação.

Fonte: Elaborada pelos autores.

É importante observar as categorias, suas diferenciações e como é classificado mediante uma análise de irregularidade. Seguindo os passos da aplicação da ferramenta FMEA (Figura 1) conforme o passo 5, os riscos potenciais de cada modo

de falha, os elementos Severidade, Ocorrência e Detecção são classificados em uma escala de 1 a 10, conforme descrito no Quadro 02. Sendo avaliados da seguinte forma:

- Severidade - 1 significa baixo impacto e 10 significa alto impacto;
- Ocorrência - 1 significa "improvável" e 10 é muito provável;
- Detecção - 1 significa alta probabilidade de identificar um erro e 10 significa baixa probabilidade.

Para a classificação de severidade, a definição foi realizada de acordo com os possíveis impactos da queixa para a saúde dos pacientes e possibilidade de comprometimento da qualidade do produto. A classificação de ocorrência, por sua vez, foi definida de acordo com a frequência em que a falha ocorreu ao longo do período em estudo. Já a classificação de detecção foi pautada na probabilidade de detecção da falha, de modo que, quanto menor a quantidade de controles durante o processo produtivo para identificação de possíveis desvios associados ao motivo da queixa, maior o valor atribuído, em virtude do aumento do risco da não conformidade não ser detectada durante a cadeia de distribuição.

Por conseguinte, por meio da avaliação dos índices de Ocorrência, Severidade e Detecção de acordo com as características das queixas, foi realizado o cálculo do Número de Prioridade de Risco (NPR= Severidade X Ocorrência X Detecção), o qual possibilita a identificação das falhas mais críticas, bem como das etapas produtivas que requerem controles mais robustos visando a redução do número de ocorrências de não conformidades. (Elsevier, 2023)

A Figura 1 mostra os principais passos para aplicação da ferramenta FMEA, sendo assim, é importante verificar o caminho a ser seguido e a classificação de cada passo.

Perante a aplicação da ferramenta FMEA, os passos a serem seguidos (Figura 1):

Figura 1 - Passo a passo da utilização da ferramenta FMEA.



Fonte: Soft Expert (Os 7 Passos Da Estrutura Do FMEA AIAG & VDA, 2020).

A Figura 1 mostra os principais passos para aplicação da ferramenta FMEA, sendo assim, é importante verificar o caminho a ser seguido e a classificação de cada passo.

Quadro 2 - Classificação de severidade, ocorrência e detecção.

ÍNDICE	OCORRÊNCIA		SEVERIDADE		DETECÇÃO	
	Classificação	Critério	Classificação	Critério	Classificação	Critério
1	Chance remota	1 vez a cada 3 anos	Não detectável	- Sem efeitos na eficácia ou segurança do produto; - Falhas que não são notificadas pelo cliente, mas que configuram descumprimento de Boas Práticas de Fabricação.	Certamente a falha será detectada	- Falha imediatamente detectada por controle automático ou ferramentas simples (ex. monitoramento do peso médio dos medicamentos de forma automática e contínua)

ÍNDICE	OCORRÊNCIA		SEVERIDADE		DETECÇÃO	
	Classificação	Critério	Classificação	Critério	Classificação	Critério
2	Frequência muito baixa	2 vezes a cada 3 anos	Bem leve	- Falhas que não causam riscos à saúde mas são detectáveis (ex: comprimido faltando); - Falhas que indicam problemas de processo que afetam os produtos esporadicamente (ex. embalagem vazia).	Muito alta probabilidade de detecção	- Falha evitada ou detectada por controle por amostragem (ex. análises de controle de qualidade)
3	Frequência baixa	3 vezes a cada 3 anos	Leve	- Falhas que não têm impacto direto na eficácia do produto mas podem causar questionamento quanto à integridade ou estabilidade.	Alta probabilidade de detecção	- Falha evitada ou detectada por controle visual/manual contínuo
4	Pouco frequente	4 vezes a cada 3 anos	Baixa	- Falha pode representar uma não-conformidade regulatória.	Chance moderada de detecção	- Falha evitada ou detectada por controle visual/manual periódico (checagens aleatórias)
5	Frequência ocasional	5 vezes a cada 3 anos	Considerável	- Características organolépticas questionáveis (ex. cheiro desagradável, sabor atípico); - Desvios de qualidade visualmente perceptíveis que podem comprometer a eficácia do medicamento (ex. cápsulas abertas);	Falha eventualmente detectada	- Falha evitada ou detectada durante a execução de Procedimentos Operacionais Padrão
6	Frequência moderada	6 vezes a cada 3 anos	Moderada	- Falhas que são facilmente percebidas pelo cliente, prejudicando a quantidade de vendas do produto; - Perda de desempenho perceptível (ex. medicamento não faz efeito)	Falha regularmente detectada	- Falha pode ser detectada ou evitada, porém em situações específicas, como inspeções internas e auditorias
7	Frequente	7 vezes a cada 3 anos	Grave	- Informação ausente ou incorreta em folhetos, bulas e rótulos; - Erros no rótulo (ex. prazo de validade incorreto); - Falha no fechamento das embalagens primária e/ou secundária.	Baixa probabilidade de detecção	- Falha evitada ou detectada por verificação pontual (não prevista em protocolo)
8	Frequência elevada	8 vezes a cada 3 anos	Muito grave	- Irregularidade de fabricação; - Falha pode acarretar em recolhimento ou suspensão das vendas do medicamento.	Probabilidade muito baixa de detecção	- Falha pode ser evitada, porém não existe mecanismo definido para detecção
9	Frequência muito elevada	9 vezes a cada 3 anos	Extremamente grave	- Produto incorreto (incoerência entre rótulo e conteúdo); - Medicamento apresenta constituintes em concentrações diferentes das especificações da fórmula original, podendo causar sérias consequências clínicas;	Falha normalmente não identificada/não evitada	- Falha sem qualquer controle técnico, manual ou visual que permita a detecção

ÍNDICE	OCORRÊNCIA		SEVERIDADE		DETECÇÃO	
	Classificação	Critério	Classificação	Critério	Classificação	Critério
10	Frequência máxima	10 vezes a cada 3 anos	Crítica	- A falha representa risco potencial de segurança ao paciente, de vida ou à saúde; - Contaminação microbiológica, química ou física (ex. presença de fungos, contaminação por partículas, presença de corpos estranhos, etc.), com possibilidade de consequências clínicas.	Falha quase inevitavelmente detectada	- Falha negligenciada ou imperceptível

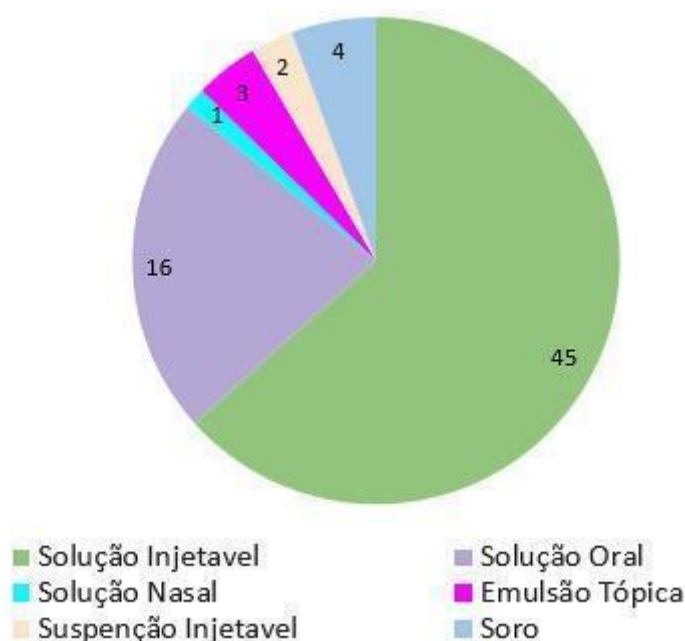
Fonte: Aplicação da Ferramenta FMEA (Bicouv et al., 2020).

No Quadro 2 é importante observar o critério de cada categoria, pois é sua avaliação que classifica o risco do medicamento, se ocorre constantemente e se é de fácil detecção dentro de uma indústria ou quando já está no mercado.

3. Resultados e Discussão

Durante o período de 3 anos (2020-2022) foram realizadas 453 queixas técnicas notificadas através do site da ANVISA (Brasil, 2023), dentre todas as queixas, foram desconsideradas empresas desconhecidas e farmácias de manipulação. Deste total, 71 queixas (15,7%) são sobre medicamentos líquidos, dentre eles tivemos 18 queixas (25,4%) relacionadas a não conformidade regulatória, sendo o restante sobre qualidade farmacotécnica dos produtos. Foram registradas diversas categorias, sendo elas solução injetável, solução oral, solução nasal, emulsão tópica, suspensão injetável e soro. De acordo com o levantamento realizado, as formas farmacêuticas líquidas que apresentaram os maiores números de notificações foram as soluções injetáveis, tendo durante os 3 anos o total de 45 (63,4%) notificações, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 - Divisão das queixas técnicas em medicamentos líquidos nos anos de 2020-2022.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Diante a apresentação da Figura 2 é importante observar as maiores quantidades de notificações e qual sua categoria dentro dos medicamentos líquidos nos anos de 2020 a 2022.

Com base no levantamento de notificações realizado e aplicação da ferramenta FMEA é possível observar cada tipo de falha notificada (Quadro 3).

Quadro 3 - Classificação das notificações selecionadas nos anos de 2020-2022.

Forma Farmacêutica	Tipo de falha notificada	Nº de notificações	Possíveis causas de falha	Efeitos potenciais	O	S	D	NPR
Solução Injetável	Contagem Microbiana	2	- Alta atividade de água na formulação devido à falha no processo de liofilização; - Matérias-primas de má qualidade; - Condições ambientais não-controladas durante a produção; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes; - Falha na sanitização das linhas de produção; - Paramentação inadequada dos colaboradores	Risco potencial de segurança ao paciente, com possibilidade de consequências clínicas	2	10	2	40
	Envase	1	-Problemas com equipamento na linha de envase; -Contaminação por bactérias/ fungos na linha de envase; -Falha na sanitização das linhas de envase;	Risco potencial à segurança do paciente; Comprometimento da formulação do medicamento.	1	10	2	20
	Aspecto	14	Incompatibilidade entre fármaco e excipientes; - Problemas relacionados à estabilidade do produto; - Contaminação do produto.	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	10	5	3	150
	Embalagem	5	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	5	7	9	315
	Estabilidade	5	- Ausência de estudos sobre as características físico-químicas do fármaco; - Condições ambientais inadequadas durante a fabricação, armazenamento e transporte.	Perda de desempenho (redução do efeito farmacológico), podendo prejudicar a venda do produto	5	6	2	60
	Pureza	1	- Má qualidade das matérias-primas; - Uso de matérias-primas irregulares ou proibidas; - Ausência de mecanismos de controle efetivos.	Consequências clínicas decorrentes de ineficácia do produto	1	8	2	16

Forma Farmacêutica	Tipo de falha notificada	Nº de notificações	Possíveis causas de falha	Efeitos potenciais	O	S	D	NPR
	Doseamento	1	- Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção); - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falha na definição das especificações de teor do produto.	Risco de consequências clínicas decorrentes de subdose ou overdose	1	9	2	18
Solução Oral	Aspecto	3	- Incompatibilidade entre fármaco e excipientes; - Problemas relacionados à estabilidade do produto; - Contaminação do produto.	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	3	5	3	45
	Formulação	2	Presença de grumos ou irregularidades na superfície dos medicamentos.	Consequências clínicas decorrentes de ineficácia do produto Risco de consequências clínicas	2	8	3	48
	Pureza	5	- Má qualidade das matérias-primas; - Uso de matérias-primas irregulares ou proibidas; - Ausência de mecanismos de controle efetivos.	Consequências clínicas decorrentes de ineficácia do produto	5	8	2	80
	Embalagem	4	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	4	7	9	252
	Estabilidade	1	- Ausência de estudos sobre as características físico-químicas do fármaco; - Condições ambientais inadequadas durante a fabricação, armazenamento e transporte.	Perda de desempenho (redução do efeito farmacológico), podendo prejudicar a venda do produto	1	6	2	12
Solução Nasal	Embalagem	1	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	1	7	9	63
Soro	Doseamento	1	- Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção); - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falha na definição das especificações de teor do produto.	Consequências clínicas decorrentes de subdose ou overdose	1	9	2	18
	Pureza	1	- Má qualidade das matérias-primas;	Consequências clínicas decorrentes de	1	8	2	16

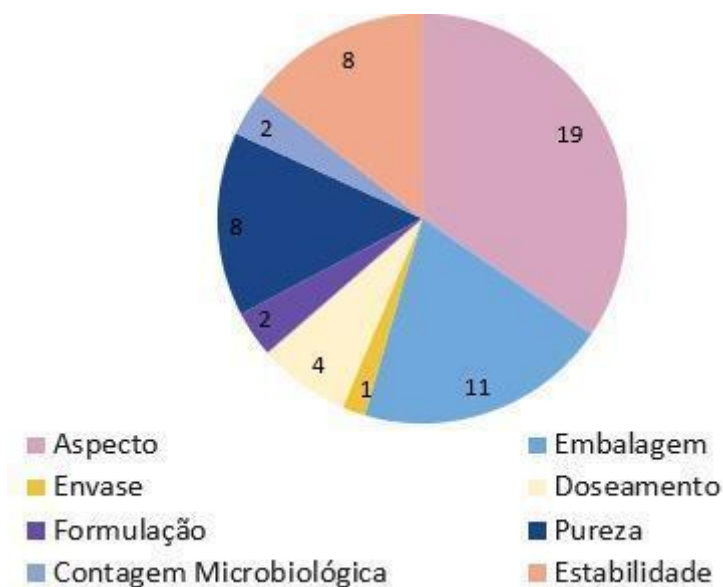
Forma Farmacêutica	Tipo de falha notificada	Nº de notificações	Possíveis causas de falha	Efeitos potenciais	O	S	D	NPR
			- Uso de matérias-primas irregulares ou proibidas; - Ausência de mecanismos de controle efetivos.	ineficácia do produto				
	Embalagem	1	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	1	7	9	63
	Estabilidade	1	- Ausência de estudos sobre as características físico-químicas do fármaco; - Condições ambientais inadequadas durante a fabricação, armazenamento e transporte.	Perda de desempenho (redução do efeito farmacológico), podendo prejudicar a venda do produto	1	6	2	12
	Aspecto	1	Incompatibilidade entre fármaco e excipientes; - Problemas relacionados à estabilidade do produto; - Contaminação do produto.	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	1	5	3	15
Emulsão Tópica	Doseamento	2	- Falhas nos equipamentos (ex. calibração ou manutenção); - Ausência de mecanismos de controle efetivos; - Falha na definição das especificações de teor do produto.	Consequências clínicas decorrentes de subdose ou overdose	2	9	2	36
	Estabilidade	1	- Ausência de estudos sobre as características físico-químicas do fármaco; - Condições ambientais inadequadas durante a fabricação, armazenamento e transporte.	Perda de desempenho (redução do efeito farmacológico), podendo prejudicar a venda do produto	1	6	2	12
Suspensão Injetável	Aspecto	1	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	Comprometimento da eficácia do produto e chance de não-adesão ao tratamento	1	5	3	15
	Embalagem	1	- Materiais de embalagem fora das especificações; - Ausência de mecanismo de controle de rotulagem; - Falha nos mecanismos de fechamento de recipientes.	Ausência ou erro de informações que podem comprometer o tratamento	1	7	9	63

Fonte: Elaborada pelos autores.

Fazendo a análise do Quadro 3 é importante observar o número do NPR de cada categoria, sendo o maior número considerado a categoria que mais obteve ocorrência e severidade durante os anos de 2020 a 2022.

Após análise das 71 notificações foi possível observar que boa parte, aproximadamente 53,5%, está relacionada às queixas de aspecto, embalagens e estabilidade conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3 - Quantidade de notificações farmacotécnicas por categoria.

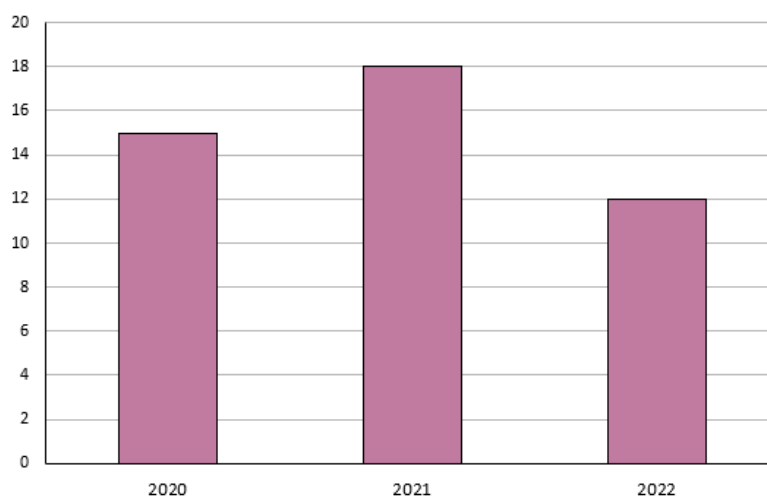


Fonte: Elaborada pelos autores.

Além disso, com base na análise do NPR calculado, às irregularidades relacionadas aos três parâmetros citados acima, foram classificadas como críticas após apresentarem os maiores valores de NPR, devido ao grande número de notificações realizadas dentro de 3 anos, tendo um impacto direto e significativo ao paciente e na qualidade do produto.

Além dos fatos mencionados, mediante avaliação por período, foi possível constatar que o maior número de irregularidades foi registrado no ano de 2021 (Figura 4), aumentando 4,2% em relação ao ano anterior. Porém, em 2022 foi observado uma queda de 8,5% na quantidade de queixas técnicas com relação a 2021. Em 2022 a RDC 301/2019 (Nacional & Sanitária, 2019) foi revogada pela RDC 658/2022 (Nacional, 2022), sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Embora não tenham ocorrido muitas alterações (Bidoia, 2022), o sistema de qualidade baseado no QbD se mostra cada vez mais indispensável durante todo processo de produção e controle de medicamentos, tendo um impacto significativo no sistema de gerenciamento de riscos à Qualidade em atividades de validação e qualificação.

Figura 4 - Quantidade de notificações por ano.



Fonte - Elaborada pelos autores.

Ao encaixar as queixas técnicas dentro de um contexto de *Quality by Design* (QbD) é possível verificar que seus princípios, avaliação de risco, abordagem do ciclo de vida, e concepção de métodos, são explicados nas diretrizes de qualidade da conferência internacional: ICH Q7 - *Good Manufacturing Practice* (ICH, 2000), Q8 - *Pharmaceutical Development* (ICH, 2009), Q9 - *Quality Risk Management* (ICH, 2005). Em conjunto com o Gerenciamento de Riscos de Qualidade, o gerenciamento do conhecimento pode facilitar o uso de conceitos como conhecimento prévio (inclusive de outros produtos similares), desenvolvimento do espaço de design, estratégia de controle, transferência de tecnologia e melhoria contínua ao longo do tempo. (ICH, 2010)

Durante todo o processo de fabricação dos medicamentos podem ser encontrados riscos (alteração de matéria prima, troca de analista, processo de embalagem, até durante o transporte desse medicamento). A parte principal quando verificado algo incomum nos medicamentos é avaliar todo o ciclo de vida e verificar em qual parte do processo pode ter ocorrido a falha, apresentando clareza e facilitando sua revisão dentro do QbD.

De acordo com levantamento, foram detectadas muitas notificações relacionadas ao aspecto e embalagens, implicando diretamente, na maioria das vezes, no desempenho do medicamento. No contexto de QbD o estudo do desenvolvimento da formulação é um fator importante para identificação de variáveis que possam ser importantes para assegurar a qualidade no produto, além disso a implementação de Tecnologia Analítica de Processo como DoE (*Design of Experiments*) e PAT (*Process Analytical Techniques*) são facilitadoras para a implementação do QbD para casos como esses. (Juran, 1997)

O DoE permite quantificar os termos de interação das variáveis e tem a capacidade de monitorar convenientemente como os fatores gerais afetam a resposta final, maximizando as informações obtidas ao mesmo tempo em que minimiza os recursos necessários, podendo realizar a diminuição do número de notificações relacionadas a embalagem e aspecto.

Desta forma, mediante avaliação das notificações relacionadas a desvios de aspecto e embalagem dos produtos, destaca-se a utilização dos elementos de Perfil de qualidade do produto final (*Quality Target Product Profile – QTPP*), Atributos críticos de qualidade (*Critical Quality Attribute – CQA*) e Atributos críticos do material (*Critical Material Attribute – CMA*) previstos no contexto de QbD, os quais preconizam a definição prospectiva e controle da variabilidade das características de qualidade dos insumos a serem utilizados nos processos produtivos e do produto acabado já durante a etapa de desenvolvimento, visando uma adequada combinação entre a funcionalidade e características das matérias-primas a serem utilizadas na formulação e garantia da compatibilidade entre os insumos farmacêuticos e materiais de embalagem (Namjoshi et al., 2020).

Outra alternativa é a implementação do PAT (*Process Analytical Techniques*), com a finalidade de controlar e analisar a linha de produção, visando diminuir a variabilidade de insumos e equipamentos durante o processo de fabricação, gerando resultados na otimização do tempo no ciclo de produção, gerando informações do produto em tempo real durante o teste de lançamento e automatizando processos para reduzir erros humano que são recorrentes na indústria farmacêutica (Research, 2018). Esse mecanismo agrega informação visando a melhoria contínua do processo desde a produção e ao controle da qualidade.

4. Conclusão

Através de informações coletadas no site oficial da ANVISA, este artigo apresentou os resultados obtidos através da avaliação quantitativa das notificações de queixas técnicas de medicamentos líquidos, considerando a frequência, a probabilidade de detecção e o impacto causado pelas falhas e priorizando-as de acordo com o nível de criticidade dos riscos potenciais através da abordagem do FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*). A implementação de QbD no desenvolvimento de produtos e melhoria de processos é necessária para aumentar a eficiência no setor farmacêutico e diminuir o risco para a população, aumentando significativamente a qualidade do processo. Os mecanismos utilizados dentro do QbD, como DoE e PAT são importantes para ajudar a implementar o processo de melhoria contínua, para diminuição dos valores de NPR e tendo o controle

da produção dos medicamentos em tempo real. Por fim, o gerenciamento do ciclo de vida do produto permite a redução de falhas e erros humanos, assim como a diminuição de ocorrências de desvios de qualidade e queixas técnicas.

Referências

- Bicouv, C., Pereira, L. N. A., & Giorgetti, L. (2020). Aplicação da ferramenta FMEA para análise de notificações de queixas técnicas de medicamentos sólidos no contexto de Quality by Design. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, 3, 321-34. <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i2.104>
- Bezerra, M. P., & Rodrigues, L. N. C. (2017). Quality By Design (QBD) como ferramenta para otimização dos processos farmacêuticos. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 29(1). <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v29.e1.a2017.pp5-12>
- Brasil. (2023). Consulta de produtos irregulares. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (2023). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/produtos-irregulares/consulta>.
- Elsevier. (2023). Enhanced Reader. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1878535220302719?token=BFBEB49C641A425FABE75A66F7626DEDB322918D7BB1A81ED4FABDB0DBC7131E0BFDE7D1928FA261B7AF22C3C4B8D7B&originRegion=us-east-1&originCreation=20230426233504>.
- Estorilio, C. & Posso, R. (2011). Redução das irregularidades identificadas na aplicação do FMEA de processo: um estudo em produtos estampados. *Revista Produção Online*. 11(4), 995-1027.
- Farkas, D., Madarász, L., Nagy, Z. K., Antal, I., & Kállai-Szabó, N. (2021). Image analysis: A versatile tool in the manufacturing and quality control of pharmaceutical dosage forms. In *Pharmaceutics*. 13(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050685>
- Glass, B. D., & Haywood, A. (2006). Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. In *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 9(3).
- Haywood, A., & Glass, B. D. (2013). Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products - Considering new evidence on stability. In *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 16(3). <https://doi.org/10.18433/j38887>
- ICH. (2000). ICH Harmonised Tripartite Guideline Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. In *International Conference of Harmonisation* (Issue November).
- ICH. (2009). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Ich Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8(R2). *International Conference on Harmonisation*, 3(June).
- ICH. (2010). Q8, Q9, Q10 Questions and Answers. *International Council for Harmonisation*, 41(22).
- ICH Expert Working Group. (2005). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9. *ICH Harmonised Tripartite Guideline, November*.
- Nacional, A., & Sanitária, V. (2019.). Ministério da Saúde. https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0301_21_08_2019.pdf
- Nacional, I. (2022). RESOLUÇÃO RDC No 658, DE 30 DE Março DE 2022 - DOU - Imprensa Nacional. [Www.in.gov.br](http://www.in.gov.br). <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>
- Namjoshi, S., Dabbaghi, M., Roberts, M. S., Grice, J. E., & Mohammed, Y. (2020). Quality by design: Development of the quality target product profile (QTPP) for semisolid topical products. In *Pharmaceutics*. 12(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030287>
- Os 7 passos da estrutura do FMEA AIAG & VDA. (2020, February 27). SoftExpert Excellence Blog. <https://blog.softexpert.com/7-passos-estrutura-fmea-aiag-vda/>
- Bidoia, F. de O. (2022, April 24). RDC no 658/2022: O quê mudou? Farmaceuticas. <https://www.farmaceuticas.com.br/rdc-no-658-2022-o-que-mudou/>
- Rathore, A. S., & Winkle, H. (2009). Quality by design for biopharmaceuticals. In *Nature Biotechnology* 27(1). <https://doi.org/10.1038/nbt0109-26>
- UBQ. (2019, November 11). A Qualidade no mundo – As histórias de Deming e Juran. <https://ubq.org.br/a-qualidade-no-mundo-deming-e-juran/>
- Research, C. for D. E. and. (2018). Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach Progress Report. *FDA*. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/pharmaceutical-quality-21st-century-risk-based-approach-progress-report>
- Juran, J. M. (1997). A qualidade desde o projeto: novos passos para o planejamento da qualidade em produtos e serviços. Pioneira.
- Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. In *AAPS Journal*. 16(4). <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>