

# Guia sobre Produção Contínua de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos

*Guia n° 71/2024 – versão 1*



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2024

# Guia sobre Produção Contínua de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos

VIGENTE A PARTIR DE 11/01/2024

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.<sup>1</sup>

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa.

<sup>1</sup>[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
1.1. Objetivo	6
1.2. Escopo	6
<b>2. CONCEITOS SOBRE PC</b>	<b>6</b>
2.1. Diferentes modos de PC	6
2.2. Definição de lote	7
<b>3. ABORDAGENS CIENTÍFICAS</b>	<b>7</b>
3.1. Estratégia de controle	7
3.1.1. Estado de controle	7
3.1.2. Dinâmica de processos	7
3.1.3. Caracterização e controle de materiais	8
3.1.4. Desenho de equipamentos e integração de sistemas	8
3.1.5. Monitoramento e controle de processos	9
3.1.6. Rastreabilidade e segregação de materiais	9
3.1.7. Modelagem de processo	10
3.2. Mudanças na saída da produção	11
3.3. Verificação contínua do processo	11
<b>4. CONSIDERAÇÕES REGULATÓRIAS</b>	<b>12</b>
4.1. Descrição do processo de fabricação e controles de processo	12
4.2. Estratégia de controle	12
4.3. Descrição e tamanho do lote	14
4.4. Modelagem de processo	14
4.5. Estabilidade de IFAs e medicamentos	14
4.6. Conversão de um processo por batelada para PC	15
4.7. Validação de processo	15
4.8. Sistema da qualidade farmacêutica	15
4.9. Gerenciamento do ciclo de vida	16
4.10. Envio de informações específicas da PC no CTD	16
<b>5. GLOSSÁRIO</b>	<b>18</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>19</b>
<b>ANEXO I: PRODUÇÃO CONTÍNUA DE IFAS (ENTIDADES QUÍMICAS)</b>	<b>20</b>
1. INTRODUÇÃO E EXEMPLO DE VISÃO GERAL DO SISTEMA	20
2. ESTRATÉGIA DE CONTROLE E OUTRAS CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS	21
2.1. Desenho e integração de equipamentos	21

2.2.	Controle e monitoramento do processo.....	21
2.3.	Consideração de outros controles .....	22
2.4.	Validação de processo.....	23
3.	CONSIDERAÇÕES REGULATÓRIAS.....	24
<b>ANEXO II: PRODUÇÃO CONTÍNUA DE MEDICAMENTOS (ENTIDADES QUÍMICAS)</b> .....		<b>25</b>
1.	INTRODUÇÃO E EXEMPLO DE VISÃO GERAL DO SISTEMA.....	25
2.	ESTRATÉGIA DE CONTROLE E OUTRAS CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS .....	25
2.1.	Caracterização e controle de materiais .....	25
2.2.	Desenho e integração de equipamentos .....	26
2.3.	Controles e monitoramento de processos.....	26
2.4.	Validação de processo.....	27
3.	CONSIDERAÇÕES REGULATÓRIAS.....	27
<b>ANEXO III: PRODUÇÃO CONTÍNUA DE MEDICAMENTOS (PROTEÍNAS TERAPÊUTICAS)</b> .....		<b>28</b>
1.	INTRODUÇÃO E EXEMPLO DE VISÃO GERAL DO SISTEMA.....	28
2.	ESTRATÉGIA DE CONTROLE.....	29
2.5.	Controle de agente estranhos.....	29
2.6.	Desenho de equipamentos e integração de sistemas .....	29
2.7.	Monitoramento de processo e teste de liberação em tempo real.....	30
3.	VALIDAÇÃO DE PROCESSO .....	30
3.1.	Abordagens para validação de processo .....	30
3.2.	Considerações sobre tempo de produção .....	31
3.3.	Validação de eliminação viral.....	31
<b>ANEXO IV: PRODUÇÃO CONTÍNUA INTEGRADA DE IFAS E MEDICAMENTOS</b> .....		<b>32</b>
1.	INTRODUÇÃO .....	32
2.	PROCESSO INTEGRADO DE IFA DE PEQUENA MOLÉCULA/MEDICAMENTO.....	32
2.1.	Características das etapas do processo de IFAs e medicamentos.....	32
2.2.	Exemplo de um processo integrado .....	32
2.3.	Desenho, monitoramento e controle do processo.....	33
2.4.	Inicialização e desligamento .....	34
2.5.	Caracterização da DTR para a dinâmica do sistema e rastreabilidade de materiais .....	34
3.	ESPECIFICAÇÕES E DADOS DO LOTE .....	34
3.1.	Especificação do IFA.....	34
3.2.	Especificação do medicamento .....	35
3.3.	Exemplo de especificação de IFA e medicamento.....	35

3.4.	Dados de lote .....	36
4.	REQUISITOS DE ESTABILIDADE.....	36
4.1.	Estabilidade do IFA.....	36
4.2.	Estabilidade do medicamento .....	37
5.	LOCALIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DO IFA E DO MEDICAMENTO NO CTD .....	37
<b>ANEXO V: PERSPECTIVAS SOBRE A GESTÃO DE DISTÚRBIOS .....</b>		<b>38</b>
1.	INTRODUÇÃO .....	38
2.	CONTEXTUALIZAÇÃO .....	38
3.	GESTÃO DE DISTÚRBIOS.....	39
3.1.	Exemplo 1 de distúrbio .....	39
3.2.	Exemplo 2 de distúrbio .....	40
3.3.	Exemplo 3 de distúrbio .....	41

# 1. INTRODUÇÃO

A Lei 6.360, de 1976, a qual dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, em seu artigo 75, estabelece que o Ministério da Saúde publicará normas e aperfeiçoará mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, tendo em conta a identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade dos produtos e abrangendo as especificações de qualidade e a fiscalização da produção. Já em seu artigo 76, o ato normativo define que nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semielaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde. Ademais, o parágrafo 2º do artigo 18 de tal lei estabelece que, no ato do registro de medicamento de procedência estrangeira, a empresa fabricante deve apresentar comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, reconhecidas no âmbito nacional. De acordo com o artigo 7º da Lei 9.782, de 1999, a regulamentação dessas ações de vigilância sanitária é competência da Anvisa.

Em se tratando de produção contínua de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e medicamentos, a Anvisa elaborou o presente guia contendo conceitos, abordagens científicas, expectativas regulatórias e exemplos ilustrativos. O guia viabiliza a implementação e a internalização do documento *Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products - Q13* do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) pela Anvisa.

## 1.1. Objetivo

Este guia descreve considerações científicas e regulatórias para o desenvolvimento, implementação, operação e gerenciamento do ciclo de vida de produção contínua (PC). Em adição às diretrizes de qualidade existentes do ICH, este guia fornece esclarecimentos sobre os conceitos de PC e descreve abordagens científicas e considerações regulatórias específicas para PC de IFAs e medicamentos.

## 1.2. Escopo

Esta guia se aplica à PC de IFAs e medicamentos para entidades químicas e proteínas terapêuticas. É aplicável à PC de novos produtos (por exemplo, novos medicamentos, medicamentos genéricos, biossimilares) e à conversão de fabricação por batelada para PC para produtos existentes. Os princípios descritos neste guia também podem ser aplicados a outras entidades biológicas/biotecnológicas.

A PC envolve a alimentação contínua de materiais de entrada, a transformação contínua de materiais em processamento e a remoção concomitante de materiais processados do processo de fabricação. Embora esta descrição possa ser aplicada a uma operação unitária individual (por exemplo, cromatografia de processo, compressão, cultura de células em perfusão), este guia concentra-se nos aspectos integrados de um sistema de PC no qual duas ou mais operações unitárias estão diretamente conectadas. Neste contexto, quaisquer alterações feitas em uma operação unitária de um sistema de PC podem ter impacto nas operações unitárias subjacentes e prévias (por exemplo, contrapressão resultando em mistura posterior) e na qualidade do material de saída.

Aspectos fundamentais da PC que geralmente não são específicos para a tecnologia, a forma farmacêutica ou o tipo de molécula são descritos no corpo principal deste guia. Os anexos trazem acréscimos ao corpo principal do guia ao fornecerem exemplos ilustrativos e considerações específicas para certas modalidades (por exemplo, entidades químicas, proteínas terapêuticas), tecnologias e métodos de produção (por exemplo, produção integrada do IFA e do medicamento). Os exemplos e as abordagens descritos nestes anexos são ilustrativos e abordagens alternativas podem ser usadas. Os tópicos que são amplamente aplicáveis tanto à PC quanto à fabricação por batelada não estão no escopo deste guia, sendo que outras diretrizes existentes do ICH e normas vigentes aplicáveis podem ser usadas conforme apropriado.

# 2. CONCEITOS SOBRE PC

## 2.1. Diferentes modos de PC

A PC pode ser aplicada a algumas ou a todas as operações unitárias em um processo de fabricação. Exemplos de modos de PC incluem:

- Uma abordagem de fabricação na qual algumas operações unitárias operam em modo de batelada, enquanto outras são integradas e operam em modo contínuo.
- Uma abordagem de fabricação na qual todas as operações unitárias do processo de fabricação de um IFA ou medicamento são integradas e operam de modo contínuo.
- Uma abordagem de fabricação na qual as operações unitárias do IFA e do medicamento são integradas ao longo da fronteira entre o IFA e o medicamento para formar um único processo de PC (ou seja, o IFA é continuamente formado e processado no medicamento através de operações unitárias integradas).

Uma abordagem de fabricação pode incorporar linhas-pulmão ou tanques-pulmão para manter o fluxo constante de entradas e saídas de materiais em qualquer dos modos de PC descritos acima.

## 2.2. Definição de lote

A definição de lote dada no guia ICH Q7 e normas vigentes aplicáveis é válida para todos os modos de PC, tanto para IFAs quanto para medicamentos. Com base nesta definição, o tamanho de um lote produzido por PC pode ser definido em termos de:

- Quantidade de material de saída ou
- Quantidade de material de entrada ou
- Tempo de produção a uma taxa de fluxo de massa definida

Outras abordagens para definir o tamanho do lote são possíveis, desde que justificadas cientificamente com base nas características do processo de PC e nas Boas Práticas de Fabricação.

O tamanho do lote também pode ser definido como uma faixa. Por exemplo, uma faixa de tamanho de lote pode ser estabelecida definindo um tempo de produção mínimo e máximo.

## 3. ABORDAGENS CIENTÍFICAS

### 3.1. Estratégia de controle

O desenvolvimento de uma estratégia de controle para PC é possibilitado por uma abordagem holística, considerando aspectos específicos da PC (discutidos abaixo), princípios descritos nos guias ICH Q7, Q8, Q10 e Q11, gestão de risco de qualidade descrito no guia ICH Q9 e normas vigentes aplicáveis.

#### 3.1.1. Estado de controle

O estado de controle (guia ICH Q10 e normas vigentes aplicáveis) é uma condição que fornece garantia de desempenho continuado do processo e qualidade do produto. A condição pode variar, dependendo do modo de PC e das etapas específicas do processo. Por exemplo, um estado de controle pode ser demonstrado para um processo de PC quando um conjunto de parâmetros (por exemplo, parâmetros de processo, atributos de qualidade) está mudando dentro de faixas especificadas e o processo não está necessariamente em um estado invariável (*steady state*). Elementos da estratégia de controle monitoram o estado do controle e, quando necessário, tomam ações apropriadas para manter o controle do processo. É importante ter mecanismos para avaliar a consistência das operações unitárias e do sistema e para identificar quando os parâmetros se desviam ou mostram tendência dentro do intervalo especificado. Além disso, a causa-raiz do desvio ou da tendência, como variação de entradas, fadiga de equipamentos ou envelhecimento de materiais, precisa ser identificada. Por exemplo, num processo produtivo de proteínas terapêuticas, uma alteração no perfil de eluição pode ser devida ao envelhecimento da resina.

#### 3.1.2. Dinâmica de processo

O conhecimento sobre a dinâmica do processo é importante para manter um estado de controle na PC. Especificamente, compreender o impacto de eventos transitórios ajuda a identificar riscos para a qualidade dos materiais e a desenvolver uma estratégia de controle apropriada (ver Secção 3.1.5 para considerações sobre

monitoramento e controle de processo). Os eventos transitórios que ocorrem durante a operação de PC podem ser planejados (por exemplo, inicialização, desligamento e pausa do processo) ou não planejados (por exemplo, distúrbios) e podem ser descritos através de valores de tempo, parâmetros de processo e atributos de qualidade.

A dinâmica do processo necessita ser caracterizada para compreender como a qualidade do material de saída é impactada por eventos transitórios. Esta caracterização pode ser feita determinando propriedades como a distribuição do tempo de residência (DTR). A DTR caracteriza o tempo disponível para transporte e transformação do material e é específica para o processo, composição/formulação, propriedades do material, desenho e configuração do equipamento etc. Além disso, a compreensão da DTR e da dinâmica do processo permite o rastreamento do material e apoia o desenvolvimento de estratégias de amostragem e segregação, quando aplicável. Outrossim, tal compreensão é importante de uma perspectiva de desempenho do processo. Por exemplo, alterações na dinâmica do processo ou na DTR podem afetar as características do processo, tais como conversão/rendimento e formação de impurezas na fabricação de IFAs.

A dinâmica do processo necessita ser caracterizada considerando as faixas operacionais planejadas e a variabilidade reconhecida do material de entrada usando abordagens cientificamente justificadas. Metodologias adequadas (por exemplo, estudos de DTR e modelagem *in silico* com confirmação experimental) precisam ser usadas para compreender o impacto da dinâmica do processo e sua variação no transporte e na transformação de materiais. Estas metodologias não podem interferir na dinâmica do processo e a caracterização necessita ser relevante para o processo comercial. Por exemplo, ao realizar estudos de DTR, o marcador usado para substituir um constituinte do fluxo sólido ou líquido precisa ter propriedades de fluxo altamente semelhantes às do constituinte substituído, ser inerte aos demais componentes do processo e não alterar a forma como os materiais processados interagem com as superfícies do equipamento. Teste em etapas fazendo alterações na composição quantitativa do fluxo do processo (por exemplo, incrementos de um constituinte) é outra técnica útil para determinar a DTR e evitar a adição de um marcador externo ao processo. Outras abordagens podem ser utilizadas; a abordagem adotada necessita ser justificada.

### 3.1.3. Caracterização e controle de materiais

Os atributos dos materiais podem impactar vários aspectos da operação e desempenho da PC, como alimentação de material, dinâmica do processo e qualidade do material de saída. Compreender o impacto dos atributos dos materiais e de sua variabilidade no desempenho do processo e na qualidade do produto é importante para o desenvolvimento da estratégia de controle. Os materiais de entrada podem exigir avaliação e controle de atributos além daqueles normalmente considerados para uma especificação de material usado na fabricação por batelada. Por exemplo:

- Num processo de forma farmacêutica sólida, o tamanho das partículas, a coesão, a adesividade, a higroscopicidade, a carga estática ou a área superficial específica de IFAs e excipientes podem afetar a alimentação de pós e o fluxo de material através do sistema.
- Em um processo de síntese química de IFA, a viscosidade, a concentração ou a natureza multifásica da alimentação podem afetar as propriedades de fluxo ou a conversão.
- Em um processo de proteína terapêutica (por exemplo, anticorpo monoclonal), a variabilidade lote a lote do meio de cultura celular ou dos componentes da alimentação podem afetar o desempenho da cultura celular, o desempenho do processo ou a consistência do processo.

### 3.1.4. Desenho do equipamento (equipment design) e integração de sistemas

O desenho do equipamento e sua integração para formar um sistema de PC afetam a dinâmica do processo, o transporte e a transformação de materiais, a qualidade do material de saída etc. Ao desenvolver um processo de PC e sua estratégia de controle, é importante considerar as características dos sistemas integrados, além dos equipamentos individuais, que podem afetar o desempenho do processo. Estas incluem a capacidade do sistema de manter um fluxo integrado, gerenciar possíveis interrupções nas operações de PC e concluir a transformação pretendida dos materiais em fluxo dentro das respectivas faixas operacionais planejadas do equipamento. Além

disso, as etapas de transferência também precisam ser avaliadas, incluindo DTR, para fins de integração. Exemplos de considerações de desenho são dados abaixo:

- Desenho e configuração do equipamento: por exemplo, compatibilidade e integridade dos componentes do equipamento para o máximo tempo de produção ou ciclos; geometria das partes constituintes para promover a transformação desejada; arranjo espacial do equipamento para facilitar o fluxo de material e manutenção e evitar acúmulo ou incrustação.
- Conexões físicas e interfaces de controle digital entre equipamentos: por exemplo, uso de um tanque-pulmão entre duas operações unitárias para mitigar diferenças temporárias nas taxas de fluxo de massa.
- Locais de segregação de material e pontos de amostragem: por exemplo, seleção de locais para uma válvula desviadora e sonda de amostragem sem perturbar o fluxo nem a transformação do material.

Além disso, um desenho ou uma seleção de equipamentos para um processo de PC adequados pode permitir a simplificação do processo (por exemplo, por meio de uma redução no número de operações unitárias), facilitar o monitoramento do processo e a segregação de material e melhorar a capacidade e o desempenho do processo. Por exemplo, num processo de IFA sintetizado quimicamente, o desenho do reator pode efetivamente reduzir a formação e o acúmulo de impurezas, resultando em menos etapas de purificação. Da mesma forma, para a fabricação de proteínas terapêuticas, o desenho do sistema pode permitir a intensificação do processo e reduzir os tempos de ciclo.

### 3.1.5. Monitoramento e controle do processo

O monitoramento e o controle do processo suportam a manutenção de um estado de controle durante a produção e permitem a avaliação em tempo real do desempenho do sistema. Abordagens comuns para monitoramento e controle de processo - incluindo estabelecimento de pontos de ajuste alvo e limites de controle, espaço de desenho (*design space*) e especificações para atributos sendo medidos - são aplicáveis à PC.

A tecnologia analítica de processo (*Process Analytical Technology, PAT*) (guia ICH Q8 e normas vigentes aplicáveis) é adequada para a PC. Exemplos de aplicações incluem células de fluxo UV *in-line* para monitorar a concentração de proteína terapêutica, espectroscopia de infravermelho próximo *in-line* para avaliar a uniformidade da mistura ou o conteúdo de água e HPLC *on-line* para monitorar a conversão de uma reação química. O uso do PAT permite detectar distúrbios em tempo real. Portanto, a PC é prontamente passível de estratégias de controle de processo automatizadas com base, por exemplo, no controle de processo ativo, como controle de processo *feedforward* ou *feedback*. Os princípios da estratégia de controle descritos nos guias ICH Q8 e ICH Q11 são aplicáveis aos processos de PC, além de normas vigentes relacionadas.

Uma estratégia de amostragem apropriada é um aspecto importante do monitoramento e controle do processo. As variáveis monitoradas, método e frequência de monitoramento, quantidade de material amostrado (amostragem física ou amostragem de dados usando mensuração *in-line*), local de amostragem, método estatístico e critérios de aceitação dependem do uso pretendido dos dados e da dinâmica do processo. O uso pretendido dos dados pode incluir a detecção de mudanças rápidas, como distúrbios, a avaliação da qualidade de um lote quando o teste de liberação em tempo real (*real-time release testing, RTRT*) (guia ICH Q8 e normas vigentes aplicáveis) é usado, a análise de tendências do processo ou desvios. Outras considerações importantes são evitar a interferência da medição com o processo bem como o impacto da amostragem física no fluxo de material potencialmente afetando o estado de controle. A análise dos riscos associados às lacunas de dados (por exemplo, recalibração do PAT, reabastecimento de um sistema de alimentação, falha dos componentes do sistema) precisa informar se os métodos de contingência são necessários.

### 3.1.6. Rastreabilidade e segregação de materiais

Os processos de PC podem incluir períodos em que materiais não conformes são produzidos, por exemplo, durante a inicialização e desligamento do sistema ou quando os distúrbios não são adequadamente gerenciados e mitigados. A capacidade de detectar e segregar potenciais materiais não conformes do fluxo de produtos durante a produção é uma característica importante da PC e necessita ser considerada ao desenvolver a estratégia de controle.

Entendendo a DTR e a dinâmica do processo de operações unitárias individuais e dos sistemas integrados em condições operacionais planejadas possibilita o rastreamento da distribuição de materiais ao longo do tempo. Isso permite que os materiais de entrada sejam rastreados durante toda a produção. A rastreabilidade de materiais, a compreensão de como os distúrbios afetam a qualidade do material e o uso de mensurações apropriadas (por exemplo, PAT) permitem a determinação em tempo real de quando iniciar e parar a coleta ou a segregação de material. A quantidade de material segregado pode ser influenciada por vários fatores, como dinâmica do processo, DTR, estratégia de controle, severidade (por exemplo, magnitude, duração, frequência) dos distúrbios e localização dos pontos de amostragem e de segregação. Além disso, é importante que a estratégia de segregação tenha em conta o impacto no fluxo de materiais e na dinâmica do processo quando o material é segregado. É necessário que sejam estabelecidos critérios para desencadear o início e o fim do período de segregação e reinício da coleta do produto.

### 3.1.7. Modelagem de processo

As modelagens de processo (*process models*) podem ser usadas para o desenvolvimento de um processo de PC ou como parte de uma estratégia de controle para produção comercial, incluindo a estratégia de segregação. As modelagens de processos também podem ser usadas para prever atributos de qualidade em tempo real, permitindo ajustes a tempo no processo para manter um estado de controle. Durante o desenvolvimento, as modelagens de processos podem apoiar o estabelecimento de um espaço de desenho (*design space*), explicando como as entradas (por exemplo, parâmetros do processo, atributos de materiais) e as saídas (por exemplo, atributos de qualidade do produto) estão relacionadas. As modelagens de processo podem melhorar a compreensão do processo e reduzir o número de estudos experimentais.

Para considerações gerais sobre modelagem (incluindo implicações do impacto do modelo nos requisitos de validação), consulte Pontos a considerar: Guia endossado pela ICH para implementação dos guias ICH Q8/Q9/Q10 (*Points to Consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation*). Para aplicações de PC, considerações adicionais são discutidas abaixo.

- Uma modelagem de processo é específica para o desenho e configuração do sistema e propriedades relevantes do material.
- O desenvolvimento do modelo requer uma compreensão das suposições básicas do modelo (por exemplo, fluxo em pistão versus sistemas de fluxo misto) e quando essas suposições permanecem válidas. Avaliações de risco, fundamentos científicos sólidos e dados relevantes informam a seleção de entradas do modelo e da formulação do modelo. É importante determinar as entradas relevantes que afetam o desempenho do modelo, com base em abordagens apropriadas, como a análise de sensibilidade.
- O desempenho do modelo depende de fatores como construções matemáticas e a qualidade das entradas do modelo (por exemplo, ruído, variabilidade de dados). Ao definir critérios de aceitação para o desempenho do modelo, é preciso que sejam considerados o uso pretendido do modelo e as abordagens estatísticas que levam em conta a incerteza na medição experimental e na previsão do modelo.
- A validação do modelo avalia a adequação do modelo para seu uso pretendido com base em critérios de aceitação pré-determinados usando abordagens estatisticamente sólidas. As atividades de validação do modelo preocupam-se principalmente em demonstrar a adequação dos pressupostos básicos do modelo e o grau em que a sensibilidade e a incerteza do modelo e dos métodos de referência são compreendidas.
- Durante a fabricação comercial, a manutenção do modelo e o monitoramento do desempenho do modelo necessitam ocorrer de forma rotineira e contínua, considerando a variabilidade que pode impactar o modelo e/ou quando uma mudança de processo (por exemplo, mudança do material de entrada e de parâmetro do processo) é implementada. O gerenciamento eficaz e eficiente do ciclo de vida dos modelos é possibilitado pela análise de risco do impacto de uma alteração no modelo (por exemplo, otimização do desempenho do modelo, alteração do uso pretendido do modelo, alteração das premissas básicas do modelo), considerando o escopo do desenvolvimento e do critério de validação

do modelo. Dependendo da extensão de uma mudança e seu impacto no desempenho do modelo, um modelo pode precisar ser desenvolvido e validado novamente.

### 3.2. Mudanças na saída da produção

Várias abordagens para alterar a saída de produção são discutidas abaixo; outras abordagens também são possíveis. Para produtos já aprovados fabricados utilizando um processo de PC, é importante justificar a abordagem selecionada, analisar o risco e compreender o seu impacto na estratégia global de controle e no desempenho do processo e, conforme necessário, atualizar a estratégia de controle para garantir o gerenciamento do risco. Algumas alterações podem exigir modificação e validação do processo.

- **Alteração no tempo de produção sem alteração nas taxas de fluxo de massa e equipamentos:** Problemas não observados em tempos de produção mais curtos podem se tornar visíveis à medida que o tempo de execução aumenta. Riscos e restrições adicionais precisam ser considerados e podem incluir, por exemplo, desvio do processo, aumento das temperaturas do equipamento, acúmulo de material, limite de desempenho dos componentes excedido (por exemplo, idade da célula *in vitro* validada, número de ciclos da resina), degradação do material, incrustações na membrana ou no sensor e contaminação microbiana. A diminuição da saída da produção (abaixo do tempo de produção mais longo previamente validado) geralmente não implicaria riscos adicionais, desde que sejam utilizados os mesmos equipamentos, processos e estratégia de controle.
- **Aumento das taxas de fluxo de massa sem alterar o tempo de produção geral e equipamentos:** Os riscos associados a esta abordagem podem afetar a qualidade do material de saída e estão relacionados a mudanças na dinâmica do processo e na capacidade do sistema de lidar com taxas de fluxo de massa aumentadas. Portanto, esta abordagem pode exigir reavaliação e modificação da estratégia de controle, incluindo parâmetros e controles de processo, rastreabilidade de materiais, DTR, amostragem e estratégias de segregação para reduzir o risco.
- **Aumento da produção através da duplicação de equipamentos (ou seja, escalonamento):** Considerações sobre duas abordagens de escalonamento comumente usadas são fornecidas abaixo.
  - *Replicação de linhas de produção (iguais):* A replicação da linha integrada de PC (ou seja, mesmos equipamentos e mesma configuração do sistema de PC original) pode ser usada para aumentar a saída da produção. As linhas de produção replicadas seguem a mesma estratégia de controle.
  - *Operações unitárias paralelas na mesma linha de produção:* Quando apenas algumas operações unitárias são replicadas na mesma linha, os riscos estão associados à manutenção do controle nas operações unitárias paralelas. Os aspectos a serem considerados são a manutenção da distribuição do fluxo uniforme entre as operações paralelas, sincronização e reintegração dos fluxos paralelos, mudanças na dinâmica do processo, aumento da taxa de outras operações unitárias para lidar com o aumento da capacidade e a rastreabilidade do material.
- **Aumento de escala aumentando o tamanho/capacidade do equipamento:** Dependendo do processo e do desenho do equipamento, pode ser possível aumentar a produção aumentando o tamanho do equipamento. Aplicam-se princípios gerais de escalonamento de equipamentos, como no caso da fabricação por batelada. À medida que elementos como DTR, dinâmica de processos e integração de sistemas podem mudar, vários aspectos da estratégia de controle podem ser afetados. Os riscos do escalonamento e da aplicabilidade da estratégia de controle original precisam ser avaliados na nova escala e a estratégia de controle necessita ser modificada quando necessário.

### 3.3. Verificação contínua do processo

Na PC, o monitoramento e o controle frequentes do processo podem ser alcançados através do uso de parâmetros de processo, ferramentas PAT tais como monitoramento e controle *in-line/on-line/at-line*, sensores do tipo *soft* e modelagem de processo. Estas ferramentas permitem a coleta de dados em tempo real para parâmetros relevantes para a dinâmica do processo e para a qualidade do material e, portanto, garantem o estado de controle de cada lote. Além disso, como a PC pode facilitar mudanças na saída de produção sem

aumentar o tamanho do equipamento, há uma oportunidade de gerar conhecimento de desenvolvimento na mesma escala destinada à fabricação comercial. Estas ferramentas, juntamente com o desenho do sistema e a estratégia de controle, facilitam a execução antecipada das atividades de validação de processos e a adoção da verificação contínua de processos (guia ICH Q8 e normas vigentes aplicáveis) como uma abordagem alternativa para a validação de processos.

## 4. CONSIDERAÇÕES REGULATÓRIAS

O dossiê de registro para um processo de PC precisa estar de acordo com o guia ICH M4Q e regulações vigentes aplicáveis. Algumas considerações específicas para PC são fornecidas abaixo.

### 4.1. Descrição do processo de fabricação e controles de processo

De acordo com o guia ICH M4Q, uma descrição narrativa sequencial do processo de fabricação e controles de processo necessita ser incluída nas seções 3.2.S.2.2 e 3.2.P.3.3 do Documento Técnico Comum (*Common Technical Document*, CTD) e apoiada por dados de desenvolvimento farmacêutico fornecidos no CTD seções 3.2.S.2.6 ou 3.2.P.2. No caso da PC, as informações fornecidas nas seções 3.2.S.2.2 e 3.2.P.3.3 precisam ser complementadas pelo seguinte, quando aplicável:

- Um resumo dos procedimentos de inicialização, desligamento, pausa e reinicialização, conforme aplicável, para descrever como o processo integrado de PC funciona.
- A estratégia para coleta e segregação de materiais, incluindo os critérios a serem atendidos para a coleta de produtos durante a fabricação de rotina.
- Parâmetros de processos relacionados ao fluxo contínuo (por exemplo, taxa(s) de fluxo de massa ou faixa de taxa de fluxo).
- Quando apropriado (por exemplo, movimentação de materiais sólidos), uma descrição de como o material é transportado de um equipamento para outro.
- Um diagrama de fluxo com os seguintes aspectos identificados, quando aplicável:
  - Pontos de entrada de material no processo e de saída de material do processo (incluindo pontos de segregação e pontos de coleta de material).
  - Sequência de operações unitárias, incluindo quaisquer linhas-pulmão ou tanques-pulmão.
  - Direção do movimento do material em cada etapa do processo.
  - Indicação clara das etapas do processo contínua e por batelada.
  - Etapas críticas e pontos de localização nos quais os controles de processo, testes de intermediários ou controles do produto final são conduzidos (por exemplo, mensuração PAT, controle de processo *feedforward* ou *feedback*).
- Uma descrição adequadamente detalhada de quaisquer aspectos do desenho de equipamentos (*equipment design*), configuração e integração do sistema que foram mostrados durante o desenvolvimento como críticos para o controle do processo ou para impactar a qualidade do produto.

### 4.2. Estratégia de controle

A estratégia de controle de um processo da PC é projetada para garantir que os materiais produzidos ao longo do tempo tenham a qualidade desejada. A estratégia de controle precisa considerar os elementos discutidos na Seção 3 deste guia. O dossiê de registro necessita descrever os controles e aspectos operacionais relevantes (por exemplo, segregação de material) usados durante a fabricação. Alguns aspectos da estratégia de controle são discutidos abaixo.

- **Atributos do material de entrada:** O impacto dos atributos do material de entrada e sua variabilidade (por exemplo, entre lotes ou fornecedores diferentes) no processamento contínuo e na qualidade do

produto precisam ser avaliados e as faixas aceitáveis de atributos do material proposto precisam ser justificadas ao estabelecer a especificação do material. Para materiais de entrada para os quais existem requisitos farmacopeicos, a caracterização e o controle podem se estender além destes requisitos.

- **Monitoramento e controle do processo:** Uma descrição apropriada necessita ser fornecida no dossiê de registro para mostrar uma abordagem robusta para monitorar o processo e manter um estado de controle. É necessário estar descrito como o sistema de controle utiliza parâmetros de processo, medições de atributos de materiais em processo etc., para tomar decisões relacionadas ao processo e à qualidade (por exemplo, pausar o processo ou segregar material). Outros aspectos importantes precisam ser definidos, como a estratégia de amostragem (por exemplo, localização, tamanho da amostra, frequência, abordagem e critérios estatísticos e sua relevância para o uso pretendido), resumo das modelagens utilizadas (por exemplo, tipo de modelo utilizado, estratégias para avaliação do modelo e monitoramento de desempenho) e o uso de dados na tomada de decisões de controle em processo (por exemplo, para acionar a segregação de material).

O método de análise de dados utilizado necessita detectar adequadamente os distúrbios ou a variabilidade no processo de PC. Por exemplo, quando a média de dados é usada, a média em intervalos de tempo apropriados precisa ser considerada em vez da média de dados em todo o tempo de produção da PC. Os intervalos de tempo necessitam considerar a relevância da frequência da medição do PAT para a DTR e para a dinâmica do processo (ou seja, o tempo de resposta do processo). Portanto, os planos de amostragem estatística e a análise dos dados precisam ser descritos e justificados.

- **Operação do sistema:** Os procedimentos precisam ser estabelecidos e mantidos no local para gerenciar a inicialização, desligamento e pausas do sistema e para lidar com distúrbios (consulte o anexo V). As abordagens relevantes para estas operações (por exemplo, tratamento de distúrbios) também necessitam ser descritas com um nível de detalhe adequado no dossiê de registro. A disposição do material impactado por eventos transitórios e de pausa precisa ser justificada, considerando os riscos potenciais para a qualidade do material de saída (por exemplo, o impacto de um distúrbio à medida que ele se propaga adiante).
- **Segregação e coleta de materiais:** A estratégia de segregação e coleta de materiais precisa ser resumida e justificada no dossiê de registro. A estratégia descrita precisa incluir os critérios para desencadear a segregação de materiais, a base para determinar a extensão dos materiais segregados, as condições para retomar a coleta de materiais etc. Fatores como frequência de amostragem, DTR e amplitude, duração e propagação de distúrbios necessitam ser considerados no desenvolvimento da estratégia de segregação. A extensão do material segregado requer incorporar adequadamente margens de segurança justificadas, considerando a incerteza da DTR e outras medições. Os procedimentos para gerenciar a coleta, segregação e disposição de material (por exemplo, quarentena, testes *off-line*, investigações) não precisam ser incluídos no dossiê de registro, mas mantidos dentro do sistema de qualidade farmacêutica (guia ICH Q10 e normas vigentes aplicáveis).
- **RTRT:** RTRT, conforme descrito no guia ICH Q8, pode ser aplicado à atributo(s) de qualidade de material de saída. O RTRT não é um requisito regulatório para a implementação da PC. Quando o RTRT é proposto, o método de teste de referência associado precisa ser descrito. O desenvolvimento da abordagem de coleta de dados para a implementação de RTRT requer incluir uma análise de risco de como qualquer lapso na coleta de dados (por exemplo, recalibrar uma sonda de infravermelho próximo – *near-infrared*, NIR) pode afetar as decisões relacionadas à qualidade do produto. A estratégia de controle proposta precisa incluir controles de qualidade alternativos ou adicionais para mitigar quaisquer riscos decorrentes de lapsos de dados. Se os resultados do RTRT falharem ou estiverem tendendo a falhar, investigações apropriadas necessitam ser conduzidas. Consulte Pontos a considerar: Guia endossado pelo ICH para implementação dos guias ICH Q8/Q9/Q10 (*Points to Consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation*) para discussão sobre modelagem usada como substituto para métodos tradicionais de teste de liberação.

- **Integração de equipamentos e sistemas:** Aspectos do desenho de equipamentos (*equipment design*) e integração de sistemas que se mostram críticos para a qualidade do material de saída e seu controle necessitam ser descritos e justificados no contexto da estratégia geral de controle.

Um resumo da estratégia de controle necessita ser fornecido na seção 3.2.S.2.6 ou 3.2.P.2.3 do CTD com links ou referências às seções do CTD que contêm informações detalhadas para permitir a compreensão e avaliação do processo de fabricação e como ele é controlado.

### 4.3. Descrição e tamanho do lote

A abordagem para definir o tamanho do lote (ver exemplos na Seção 2.2) e o tamanho ou intervalo do lote comercial proposto precisa ser descrita no dossiê de registro.

Se for proposto um intervalo, este requer justificativa e a abordagem para atingir o intervalo necessita ser descrita (ver Seção 2.2). Alterações no tamanho do lote dentro da faixa de tamanho de lote aprovada podem ser gerenciadas dentro do sistema da qualidade farmacêutica. Qualquer alteração pós-registro além da faixa aprovada precisa ser apoiada por dados (Seção 3.2) e gerenciada adequadamente (ou seja, aprovação prévia ou notificação, conforme norma aplicável vigente).

Uma métrica quantitativa adequada com critérios de aceitação necessita ser definida no sistema da qualidade farmacêutica para estabelecer a consistência lote a lote e a robustez do sistema. Por exemplo, quando o tamanho de um lote é definido pela quantidade de material coletado, precisa ser considerada a quantidade de materiais segregados em relação à quantidade de materiais coletados para cada lote.

O tamanho real pretendido de um determinado lote precisa ser definido antes do início da fabricação.

### 4.4. Modelagem de processo

O nível de detalhe fornecido no dossiê de registro em relação ao desenvolvimento, validação e manutenção de um modelo ao longo do ciclo de vida precisa ser proporcional ao tipo de modelo e à categoria de impacto. A modelagem de processo necessita ser específica para o sistema definido (por exemplo, equipamentos, layout, conexões). As informações para dar suporte aos modelos usados como parte da fabricação comercial necessitam estar disponíveis durante a inspeção do local e mantidas ou acessíveis ao local de fabricação. Consulte Pontos a considerar: Guia endossado pela ICH para implementação dos guias ICH Q8/Q9/Q10 (*Points to Consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation*) para expectativas regulatórias em modelagem de processos.

### 4.5. Estabilidade de IFA e medicamento

As expectativas regulatórias para o pacote de dados de estabilidade geralmente não diferem entre os modos de fabricação por PC e por batelada (consulte guias ICH Q1A e ICH Q5C e normas vigentes aplicáveis). Os lotes utilizados para gerar dados de estabilidade primária necessitam ser fabricados utilizando um processo de fabricação e equipamento representativos do processo comercial. Os lotes de estabilidade primária precisam incorporar a variabilidade descrita nas diretrizes de estabilidade do ICH (por exemplo, diferentes lotes de IFA).

Além disso, para IFAs quimicamente sintetizados ou medicamentos de entidades químicas:

- Os lotes de estabilidade podem ser obtidos com uma única sequência de inicialização/desligamento, desde que a variabilidade acima mencionada seja incorporada aos lotes (por exemplo, pela introdução de diferentes lotes de IFA de maneira sequencial).
- Os lotes de estabilidade podem ser produzidos a partir de produções mais curtas, desde que (1) a estratégia de controle, a(s) taxa(s) de fluxo de massa e os equipamentos usados para gerar os lotes de estabilidade sejam representativos do processo comercial e (2) seja demonstrado que um estado de controle é estabelecido e mantido quando o processo opera em tempos de produção comercial mais longos. O conceito de lote em escala piloto para estudos de estabilidade (por exemplo, no mínimo um décimo da escala total de produção), conforme definido em outras diretrizes (por exemplo, guia ICH Q1A), pode não ser necessariamente aplicável neste cenário.

- Se estiverem sendo usados outros modos de aumentar a saída da produção discutidos na Seção 3.2 além de aumentar o tempo de produção (por exemplo, aumentar o tamanho do equipamento), os solicitantes precisam justificar sua abordagem para definir os tamanhos de lotes de estabilidade primária. Os solicitantes são incentivados a discutir sua abordagem de lotes de estabilidade primária e escalonamento com as autoridades reguladoras.

#### **4.6. Conversão de um processo por batelada para PC**

A mudança do modo de fabricação por batelada para contínuo exige o desenvolvimento de uma estratégia de controle apropriada, considerando os fatores identificados na Seção 3. Os materiais de saída dos processos por batelada e contínuo necessitam ter qualidade comparável. Uma abordagem baseada na ciência e no risco precisa ser usada para estabelecer a comparabilidade do produto e avaliar a necessidade de estudos adicionais de bioequivalência, estudos não clínicos e/ou clínicos e dados de estabilidade. Detalhes adicionais sobre como estabelecer a comparabilidade de produtos para proteínas terapêuticas podem ser encontrados no guia ICH Q5E e normas vigentes aplicáveis.

Os fabricantes necessitam buscar aprovação regulatória antes de implementar a conversão de um processo por batelada aprovado para um processo de PC. Os fabricantes podem procurar aconselhamento da autoridade reguladora para obter esclarecimentos sobre as expectativas regulatórias e a aceitabilidade da sua estratégia e pacote de dados para as alterações propostas (por exemplo, quando são necessárias alterações potenciais na formulação para permitir a conversão para PC e o impacto destas alterações no registro do produto).

#### **4.7. Validação de processo**

Os requisitos para validação de processo conforme estabelecido por região são semelhantes para os processos de fabricação por batelada e PC. Abordagens como validação de processo tradicional que usa um número fixo de lotes de validação ou verificação contínua de processo podem ser usadas.

Quando a verificação contínua do processo é usada, o desempenho do sistema de PC e a qualidade do material de saída são monitorados continuamente, de modo que os dados coletados em tempo real demonstram a manutenção de um estado de controle e a produção de material de saída com a qualidade desejada ao longo da duração do tempo de produção. O uso da verificação contínua do processo requer justificativa com base no entendimento do produto e do processo, no desenho do sistema e na estratégia geral de controle. Esta justificativa precisa ser fornecida no dossiê de registro (ver tabela 1 abaixo).

Quando uma abordagem de verificação contínua do processo é utilizada para apoiar o lançamento inicial do produto, os solicitantes precisam justificar a adequação das atividades de validação para proporcionar confiança no processo de fabricação comercial.

#### **4.8. Sistema da qualidade farmacêutica**

As expectativas do sistema da qualidade farmacêutica são as mesmas para processos por batelada e PC, necessitando seguir as diretrizes pertinentes do ICH e normas vigentes aplicáveis. Um aspecto operacional importante da PC é que os materiais não conformes podem ser segregados do restante do lote quando a rastreabilidade do material, o monitoramento do processo e as estratégias de segregação de material estiverem bem estabelecidos. Procedimentos para a segregação de material, quando necessário, precisam ser estabelecidos no sistema da qualidade farmacêutica (consulte a Seção 4.2). Um plano abrangente ou árvore decisória que descreva como os distúrbios são geridos para vários tipos de segregação de materiais precisa ser mantido no âmbito do sistema da qualidade farmacêutica. Os materiais segregados resultantes de eventos planejados (por exemplo, inicialização e desligamento do sistema) geralmente não requerem investigação quando os eventos atendem aos critérios estabelecidos de desempenho do processo. Exemplos de abordagens para gerenciamento de distúrbios são fornecidos no anexo V. Conforme descrito nele, quando ocorrerem distúrbios inesperados e/ou frequentes, investigação apropriada, análise de causa-raiz e ação corretiva e preventiva precisam ser instituídas.

#### 4.9. Gerenciamento do ciclo de vida

Os princípios e abordagens descritos no guia ICH Q12 e normas vigentes aplicáveis são válidos para o gerenciamento do ciclo de vida da PC.

#### 4.10. Envio de informações específicas da PC no CTD

O dossiê de registro precisa incluir informações conforme descrito no guia ICH M4Q e normas vigentes aplicáveis. Elementos adicionais relevantes para a PC também precisam ser fornecidos no dossiê de registro, quando aplicável. Exemplos destes elementos estão listados na tabela 1. No caso de processos de PC de IFA e medicamento integrados, algumas informações e dados, como um diagrama de fluxo integrado, podem ser apresentados na seção CTD 3.2.P com uma referência cruzada em 3.2.S (ver anexo IV para detalhes adicionais).

**Tabela 1: Informações recomendadas relacionadas à PC no CTD**

Seção CTD	Informações e dados
3.2.S.2.6 3.2.P.2.3	<b>Desenvolvimento do processo de produção</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Resumo do desenvolvimento geral do processo</li><li>• Resumo e justificativa da estratégia de controle, com links ou referências às seções do CTD que contêm informações robustas sobre os elementos da estratégia de controle, por exemplo:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Estratégia para inicialização, desligamento e pausa do sistema;</li><li>○ Informações sobre DTR e rastreabilidade de materiais;</li><li>○ Gestão de distúrbios (por exemplo, segregação de materiais e estratégia de coleta);</li><li>○ Estratégia de amostragem, incluindo frequência de amostragem;</li><li>○ Desenho de equipamento e aspectos de integração do sistema que se mostram críticos para a qualidade do material de saída;</li><li>○ Controles de processo, como controle de processo <i>feedforward</i> e <i>feedback</i> baseado em um atributo medido, se usado;</li><li>○ Desenvolvimento e justificativa de modelos* quando usados na estratégia de controle (por exemplo, modelo de processo usado para controle <i>feedforward</i>, modelo associado a um método analítico PAT usado para teste em processo e/ou liberação em tempo real) e</li><li>○ Justificativa para faixa de tamanho de lote, se aplicável.</li></ul></li></ul>
3.2.S.2.2 3.2.P.3.2	<b>Definição de lote</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tamanho de lote ou faixa e abordagem para alcançar o tamanho de lote ou faixa pretendido.</li></ul>
3.2.S.2.2 3.2.P.3.3	<b>Descrição do processo de produção e controles de processo</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Descrição narrativa do processo de produção comercial e diagrama de fluxo conforme descrito no guia ICH M4Q e normas vigentes aplicáveis, indicando claramente qual parte do processo de fabricação é contínua.</li><li>• Exemplos de aspectos específicos de PC do processo de produção comercial a serem descritos são:</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspectos de desenho de equipamentos e integração de sistemas quando críticos para a qualidade do material de saída;</li> <li>○ Parâmetros de processo, controles e critérios relacionados à PC (por exemplo, taxas de entrada/taxas de fluxo de massa, faixas operacionais relevantes do alimentador) e pontos de localização nos quais os controles de processo ou testes são conduzidos;</li> <li>○ Localização dos controles de processo ativos, se usados, e</li> <li>○ Critérios para coleta de produtos, incluindo estratégia de segregação.</li> </ul>
<p><b>3.2.S.2.4</b></p> <p><b>3.2.P.3.4</b></p>	<p><b>Controles de etapas críticas e de intermediários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Parâmetros críticos do processo;</li> <li>● Testes em processo (por exemplo, frequência de amostragem, tamanho da amostra, método analítico);</li> <li>● Informações, parâmetros e critérios relevantes associados à garantia da aplicação correta dos modelos de processos utilizados como parte da estratégia de controle* incluindo plano de contingência quando o modelo não estiver disponível e</li> <li>● Informações relevantes sobre controles de processos ativos, quando aplicável (por exemplo, limites de aceitabilidade para controles que garantem que parâmetros críticos de processo monitorados e atributos críticos de qualidade permaneçam dentro dos intervalos desejados).</li> </ul>
<p><b>3.2.S.4</b></p> <p><b>3.2.P.5</b></p>	<p><b>Controle do IFA e do medicamento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Quando modelagens estão associadas aos procedimentos analíticos para testes de liberação do IFA ou do medicamento (por exemplo, modelo NIR, modelo de dissolução): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resumo e justificativa do modelo e da estratégia de amostragem;</li> <li>○ Planos de teste de contingência e de monitoramento instituídos para quando o modelo não estiver disponível (por exemplo, quando ocorrerem lacunas nos dados do PAT ou em caso de falha do equipamento do PAT) e</li> <li>○ Informações de validação do modelo analítico.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>3.2.R</b></p>	<p><b>Informações regionais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dados de validação para modelos de processo de alto impacto, se usados.</li> <li>● Esquema de verificação contínua do processo, se aplicável.</li> </ul>

\*A finalidade de um modelo pode variar (por exemplo, testar a qualidade do material em processo, produto intermediário, IFA ou medicamento, teste de liberação em tempo real, controle de processo). Nem todas as categorias estão cobertas nesta tabela; as informações relativas aos modelos precisam ser submetidas nas seções CTD apropriadas identificadas no guia ICH M4Q e normas vigentes aplicáveis para estas categorias. Por exemplo:

- Modelos utilizados para testes de liberação de IFAs em 3.2.S.4;
- Modelos utilizados para testes em processo em 3.2.S.2.4 ou 3.2.P.3.4;
- Modelo usado tanto para testes em processo quanto para testes de liberação em tempo real nas seções relevantes 3.2.S.4 ou 3.2.P.5 e incorporado por referência na seção aplicável Controle de Etapas Críticas e Intermediários e

- Modelos utilizados apenas para desenvolvimento de processos em 3.2.S.2.6 e 3.2.P.2.3.

## 5. GLOSSÁRIO

### **Controle ativos de processo:**

Um sistema que consiste em arquitetura de *hardware* e *software*, mecanismos e algoritmos que ajustam automaticamente um processo para manter a saída do processo dentro de uma faixa desejada. Exemplos incluem controles de processo de *feedforward* e *feedback*.

### **Controle estatístico multivariado de processo:**

A aplicação de técnicas estatísticas multivariadas para analisar dados de processos complexos com variáveis potencialmente correlacionadas. (European Pharmacopoeia)

### **Dinâmica do Processo:**

A resposta de um processo de fabricação a mudanças de entradas ou condições ou distúrbios transitórios.

### **Distúrbios:**

Mudanças não planejadas nas entradas do processo além da faixa ou condições operacionais normais (por exemplo, parâmetro do processo, propriedade do material, condição do equipamento ou ambiente) que são introduzidas em um sistema.

### **Distribuição do tempo de residência (DTR):**

Uma medida da faixa de tempos de residência experimentada pelo material que passa por um específico ambiente de processo/recipiente/operação unitária.

### **Estado invariável (*steady state*):**

Uma condição estável que não muda com o tempo.

### **Eventos transitórios:**

Uma condição temporária na qual um processo passa por uma mudança dinâmica. Esta alteração pode dever-se a um distúrbio ou a uma alteração intencional nas condições de funcionamento selecionadas (por exemplo, inicialização, desligamento, mudanças de uma condição de funcionamento para outra).

### **Manutenção do modelo:**

Um conjunto de atividades planejadas ao longo do ciclo de vida do produto para monitorar e sustentar o desempenho do modelo para garantir continuamente sua adequação ao propósito pretendido e aprovado.

### **Operação unitária:**

Uma etapa básica em um processo. As operações unitárias envolvem uma transformação física, química ou biológica, tais como: reação, cristalização, filtração, mistura, granulação, compressão, cultura celular, purificação ou inativação de vírus.

### **Rastreabilidade de materiais:**

A capacidade de rastrear materiais durante todo o processo de fabricação.

### **Segregação:**

Procedimento no qual os materiais são isolados e separados do fluxo de produto no processo de produção.

### **Sensor tipo *soft*:**

Um modelo que é usado no lugar da medição física para estimar uma variável ou atributo (por exemplo, um atributo de qualidade do material) com base em dados medidos (por exemplo, dados de processo). O desenvolvimento do modelo, incluindo a seleção de tais variáveis de dados, é orientado pela compreensão aprofundada do produto e do processo.

**Sistema:**

Uma arquitetura de manufatura que, no contexto da PC, consiste em equipamentos individuais, suas conexões entre si, sistemas de monitoramento e controle e *layout* espacial.

**Tempo de produção:**

O intervalo de tempo usado para produzir uma quantidade de material de saída.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ICH M4Q: The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality

ICH Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products

ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process

ICH Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH Q8: Pharmaceutical Development

ICH Q9: Quality Risk Management

ICH Q10: Pharmaceutical Quality System

ICH Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)

ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

ICH Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products

European Pharmacopoeia

Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências

Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.

Points to Consider: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation

# ANEXOS

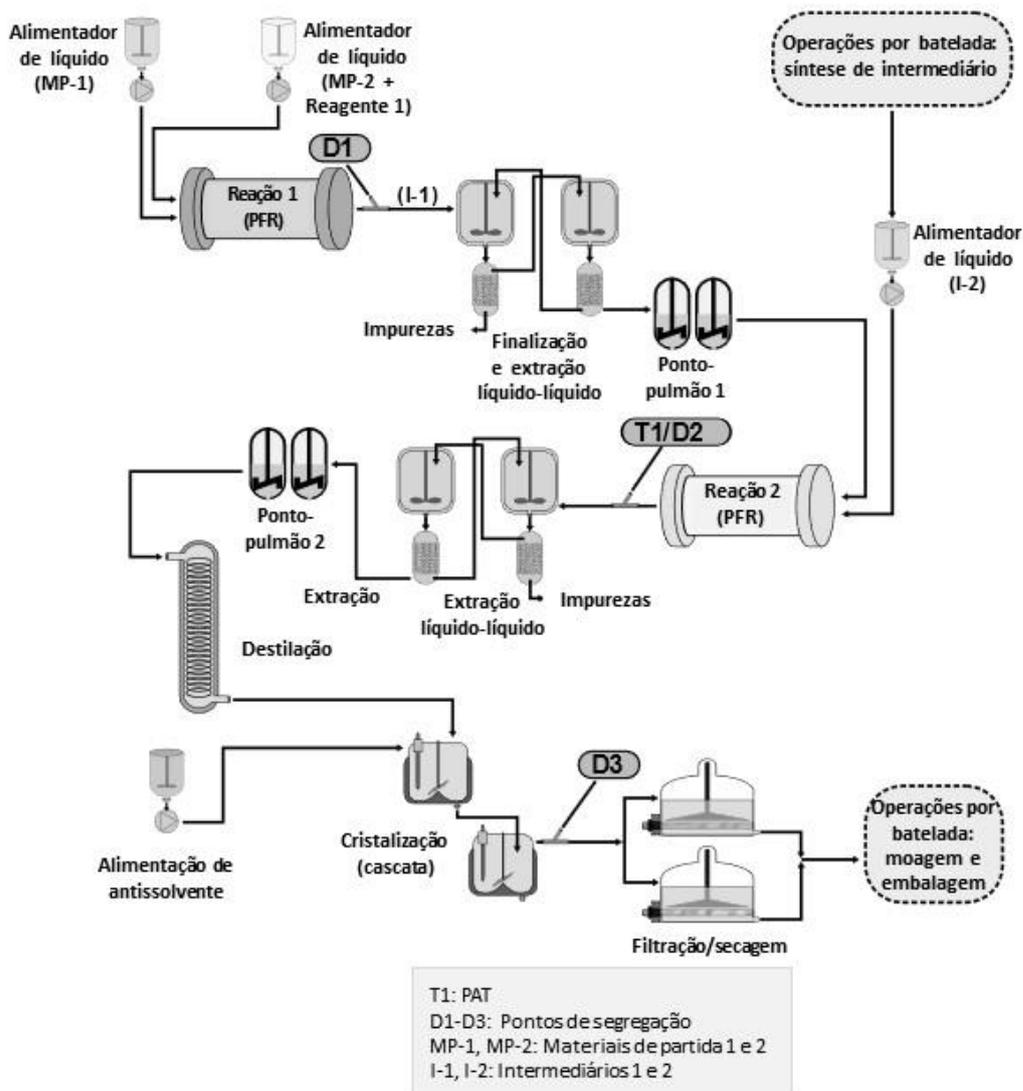
## ANEXO I: PRODUÇÃO CONTÍNUA DE IFA (ENTIDADES QUÍMICAS)

### 1. INTRODUÇÃO E EXEMPLO DE VISÃO GERAL DO SISTEMA

Este anexo exemplifica uma abordagem para implementação de PC de IFAs para entidades químicas com base nos princípios científicos descritos no corpo principal deste guia. Os exemplos e abordagens neste anexo são ilustrativos e abordagens alternativas podem ser usadas.

A figura 1 ilustra um processo de produção de um IFA contendo operações contínuas e por batelada. Não se destina a representar um diagrama de fluxo regulatório. O segmento de processo contínuo consiste em operações unitárias que podem ser caracterizadas como tendo dois reatores de fluxo em pistão (*plug-flow reactors*, PFRs), duas operações de extração em fase líquida, cristalização contínua e dois secadores de filtros agitados. A fabricação do intermediário 2 é realizada por batelada, assim como o processamento final, incluindo moagem e embalagem. Este anexo enfoca os elementos contínuos deste processo.

Figura 1: Exemplo de um sistema de PC de IFA para entidades químicas



Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

## 2. ESTRATÉGIA DE CONTROLE E OUTRAS CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

O sistema de PC e sua estratégia de controle foram projetados para controlar parâmetros que impactam a produção e a qualidade do IFA, incluindo perfil de impurezas e propriedades físico-químicas. A estratégia geral de controle foi desenvolvida de acordo com o corpo principal deste guia, os guias ICH Q7–Q11 e normas vigentes aplicáveis.

### 2.1. Desenho e integração de equipamentos

Dentro do segmento de processo contínuo da Figura 1, ocorrem os seguintes processos:

- **Reação 1:** Os materiais de partida 1 e 2 são acoplados em um PFR para produzir o Intermediário 1. O ponto de segregação D1 está localizado após o PFR para permitir a segregação de material quando as condições do PFR estão fora dos critérios de aceitação pré-definidos. A reação é finalizada como uma operação integrada após o PFR e os subprodutos indesejados são removidos por extração líquido-líquido. A solução resultante (intermediário 1) é usada como entrada para a segunda reação, sem isolamento.
- **Reação 2:** O intermediário 1 e o intermediário 2 (preparado através de operações unitárias separadas, em modo de produção por bateladas) são acoplados em um segundo PFR para formar o IFA cru. O PAT *on-line* próximo à saída do reator (T1) monitora a conversão do intermediário 1 no IFA cru. O ponto de segregação D2 localizado após o PAT é usado para segregar material não conforme.
- **Isolamento do IFA:** O IFA cru é purificado por extração líquido-líquido e cristalização contínua em dois estágios. A destilação antes da cristalização fornece a concentração desejada da solução do IFA cru. O ponto de segregação D3 permite a segregação de material no cristalizador. A pasta de cristal é filtrada usando dois secadores de filtros agitados operando de maneira alternada para permitir a operação contínua. O IFA isolado é então moído usando operações por batelada para atingir a distribuição de tamanho de partícula desejada antes da embalagem.

Dois pontos-pulmão (cada um contendo vários tanques-pulmão) são usados: um antes da reação 2 e outro antes da cristalização contínua. Estes são componentes importantes do desenho do sistema e da estratégia de controle, pois melhoram a robustez do processo e atenuam as diferenças temporárias nas taxas de fluxo de massa ao desacoplar as operações anteriores e posteriores.

O desenho geral do sistema e cada operação unitária, juntamente com a estratégia de controle, otimizam a qualidade do material. Por exemplo, os elementos de desenho do PFR (isto é, dimensão e configuração) permitem o controle da temperatura, das taxas de transferência de calor e massa e do tempo de reação. Durante o desenvolvimento, estes parâmetros foram identificados como sendo importantes para o perfil de impurezas do IFA.

### 2.2. Controle e monitoramento do processo

Os controles holísticos usados nas reações 1 e 2 garantem operações consistentes e a qualidade do IFA cru resultante. A estequiometria da reação 1 é controlada por meio do controle de concentrações e vazões das alimentações. A conversão de materiais de partida para o intermediário 1 com formação mínima de impurezas é assegurada por meio do controle da temperatura de reação e da vazão (ou seja, tempo de reação). A reação 2 é controlada através do controle de *feedback* da taxa de adição do intermediário 2 com base na medição PAT dos níveis residuais do intermediário 1. Isto garante a estequiometria correta para essa reação e minimiza o impacto da variabilidade da solução de alimentação do intermediário 1 na pureza do IFA. O PAT também mede os níveis do IFA cru e impurezas, o que confirma a operação bem-sucedida de todas as etapas anteriores e a qualidade consistente do IFA. A extração líquido-líquido garante o controle de pureza adequado após a reação 2.

A DTR foi utilizada para desenvolver uma estratégia adequada para detecção de distúrbios, ações corretivas e segregação de materiais. A caracterização da DTR baseou-se na modelagem matemática de todas as operações unitárias e pontos-pulmão em todo o processo de PC em relação às taxas de fluxo de massa planejadas. A DTR foi, então, confirmada por meio de estudos de marcadores experimentais para segmentos apropriados dos

equipamentos comerciais. As decisões para acionar a segregação de material baseiam-se na comparação dos parâmetros do processo e das mensurações de PAT com critérios de aceitação pré-definidos com tempo e duração da segregação informados pela DTR. É importante ressaltar que a DTR também é usada para fins de rastreabilidade de materiais.

A compreensão da dinâmica do processo e seu impacto nos atributos de qualidade do material produzido ao longo de todo o processo também foi utilizada para orientar estratégias de inicialização e desligamento. Por exemplo, durante o início das reações 1 e 2, uma pequena quantidade de intermediário 1 ou IFA cru é segregada para os pontos de segregação 1 ou 2, respectivamente, para permitir que esses materiais atinjam as concentrações alvo antes do processamento em operações subsequentes. Os critérios de segregação foram estabelecidos com base no tempo considerando a DTR. Esta abordagem foi apoiada por estudos de desenvolvimento e devidamente confirmada em equipamentos de processo comercial. O monitoramento PAT após a reação 2 fornece verificação adicional de que os critérios apropriados foram atendidos durante a inicialização. A coleta do material prossegue até o final do processo, conforme descrito posteriormente.

As necessidades de amostragem e medição do processo foram avaliadas considerando fatores relevantes, como tempos de residência (ou seja, pontos tampão, dinâmica do processo e o tipo e a finalidade da medição). A frequência de medição do PAT na reação 2 permite a detecção de certos distúrbios, informa ajustes do processo e garante a segregação oportuna do material com base em critérios pré-definidos. Os critérios para a segregação de material são baseados na magnitude e na duração do distúrbio, na compreensão da DTR e da dinâmica do processo de operações unitárias adiante e de pontos-pulmão e na capacidade de purga de impurezas da operação de cristalização. Como resultado desta estratégia de controle, toda solução de IFA cru que entra na cristalização contínua atende a critérios de qualidade aceitáveis e pode ser processada através do cristalizador.

Os controles apropriados e os requisitos de monitoramento para a cristalização contínua foram extensivamente investigados durante o desenvolvimento em equipamentos semelhantes, mas de menor escala, e devidamente verificados utilizando equipamento comercial. O desenvolvimento do processo incluiu estudos de adição (*spiking*) usando soluções de alimentação enriquecidas com impurezas e distúrbios intencionais nos parâmetros do processo (ou seja, taxas de fluxo de alimentação, suas razões e temperaturas). Uma avaliação dos sólidos incrustados no cristalizador ao longo de tempos de produção prolongados demonstrou que os sólidos tinham a mesma forma e pureza que a pasta fluida do IFA. O conjunto de parâmetros e faixas de processo identificados por esses estudos foram adequadamente ampliados. A implementação destes controles juntamente com testes de material pós-cristalização (por exemplo, forma do cristal, pureza) garantem uma qualidade consistente do IFA resultante durante a cristalização contínua e subsequente filtração.

O material resultante é moído usando uma operação por batelada para fornecer um IFA com o tamanho de partícula apropriado para uso na fabricação de medicamentos. Os procedimentos foram desenvolvidos para permitir a segregação de material no ponto de segregação D3 caso as condições de processo desejadas ou os atributos do material não sejam atendidos. Verificou-se que a segregação do IFA do cristalizador era desnecessária durante a inicialização ou desligamento.

### 2.3. Consideração de outros controles

A robustez do processo e o desempenho ao longo do tempo são considerações importantes. Uma análise de risco foi realizada para garantir que os controles adequados estejam em vigor para dar suporte ao tempo de produção proposto (que pode levar vários meses). Uma série de considerações e controles/medidas correspondentes foram identificados. Os exemplos estão resumidos na tabela 2.

**Tabela 2: Exemplos de outros controles para consideração**

Consideração	Controles/medidas
Potencial de limpeza e incrustação	<ul style="list-style-type: none"><li>Estabelecimento de uma estratégia de limpeza baseada em risco, incluindo a compreensão do impacto do acúmulo na qualidade do IFA.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitoramento adicional para avaliar incrustações e limpeza (por exemplo, sensores de pressão na descarga das bombas de alimentação, verificações visuais periódicas do cristalizador contínuo).</li> <li>• Redução de outros fatores de risco (por exemplo, filtragem de fluxos de alimentação para reduzir ainda mais o risco de incrustação).</li> </ul>
Estabilidade de materiais em processo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempos de retenção em pontos-chave do processo (por exemplo, fluxos de alimentação; material acumulado nos pontos-pulmão, reatores e cristalizador) gerenciados por meio de ordem de produção e automação de processo.</li> <li>• Avaliação de risco de crescimento microbológico (ou seja, risco insignificante com base na natureza dos materiais e condições do processo).</li> </ul>
Calibração e potencial para alterações/desvios na instrumentação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificações periódicas em pontos selecionados (por exemplo, medições de parâmetros de processo para o PFR, adequação do sistema para o analisador PAT).</li> <li>• Sensores duplos em locais selecionados (por exemplo, sondas de temperatura para o PFR) para que ações corretivas apropriadas possam ser tomadas.</li> </ul>
Manutenção de equipamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos de manutenção para o tempo de produção desejado.</li> <li>• Uso de equipamentos redundantes (por exemplo, bombas de <i>backup</i>) em locais-chave.</li> </ul>

Além disso, as especificações dos materiais de entrada foram avaliadas durante o desenvolvimento do processo. Não houve diferenças entre processamento por batelada e contínuo para este exemplo.

Coletivamente, a compreensão do processo desenvolvida juntamente com a implementação dos vários controles descritos proporciona uma estratégia de controle robusta e confiável. Isto garante uma qualidade consistente do IFA resultante, incluindo perfil de impurezas, propriedades físico-químicas e capacidade do sistema para identificar e reagir adequadamente a eventos inesperados.

## 2.4. Validação de processo

A combinação de controles de processo, medições PAT *on-line*, monitoramento robusto de parâmetros de processo e de atributos de material e teste do IFA resulta em um ambiente rico em dados para este processo. Juntamente com o entendimento do sistema gerado durante o desenvolvimento, isso permitiu o uso de uma validação de processo tradicional para lançamento de produto comercial e verificação contínua de processo para validar mudanças de processo ao longo do ciclo de vida do produto.

Uma faixa de tamanhos de lote foi inicialmente estabelecida com base nas demandas de material e nas quantidades de material necessárias para atender às necessidades de entrada das operações unitárias do lote final. O processo foi validado usando um número fixo de lotes. Uma única inicialização e desligamento planejados do sistema de PC comercial foi usada para fabricar os lotes de validação do processo. Esta abordagem foi apoiada pela totalidade de evidências que demonstram as capacidades de inicialização e desligamento do sistema. Isto incluiu trabalho de desenvolvimento em equipamentos menores (com justificativa técnica apropriada para serem representativos), equipamentos comerciais e dados de qualificação do sistema; resultados de uma produção de demonstração de pré-validação; monitoramento extensivo do processo do sistema de PC, o qual verifica o sucesso de cada inicialização e desligamento em tempo real.

Na sequência, foi adotada uma abordagem de verificação contínua do processo após a aprovação do produto para validar aumentos no tamanho do lote com extensão do tempo de produção. O aumento do tamanho do lote foi possível sem impacto na escala do equipamento para operações de lote posteriores. Esta abordagem

utilizou uma avaliação de risco para o tempo de execução mais longo, a qual concluiu que o desempenho do processo e a qualidade do material não seriam afetados. Sob a abordagem de verificação contínua do processo, os dados gerados durante a fabricação de cada lote foram usados para apoiar a validação bem-sucedida deste lote com o tempo de produção estendido. Isto incluiu informações como monitoramento do desempenho do sistema e registros de dados, juntamente com outros controles que garantem a qualidade do material com detecção apropriada e ação corretiva. Além disso, foram tomadas medidas regulatórias apropriadas para comunicar este aumento no tamanho do lote com a mudança no tempo de produção e o uso da abordagem de verificação contínua do processo.

### **3. CONSIDERAÇÕES REGULATÓRIAS**

Consulte a Seção 4 do corpo principal deste guia. Considerando o desenho específico do processo de PC, pode ser necessário incluir elementos adicionais em um dossiê de registro. Por exemplo, no caso exemplificado neste anexo, foi descrita a influência dos pontos tampão na segregação de materiais e na estratégia de coleta, incluindo o destino dos materiais.

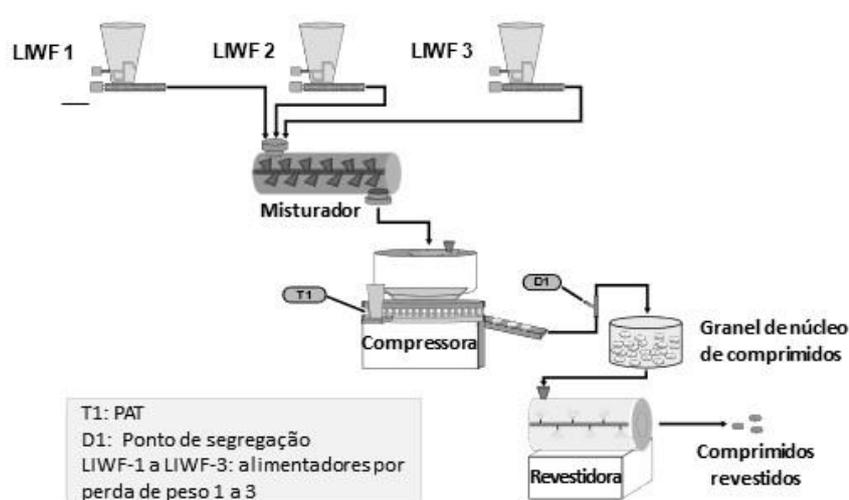
## ANEXO II: PRODUÇÃO CONTÍNUA DE MEDICAMENTO (ENTIDADES QUÍMICAS)

### 1. INTRODUÇÃO E EXEMPLO DE VISÃO GERAL DO SISTEMA

Este anexo exemplifica uma abordagem para implementar PC para um medicamento na forma farmacêutica comprimido com base nos princípios científicos descritos no corpo principal deste guia. Os exemplos e abordagens neste anexo são ilustrativos e abordagens alternativas podem ser utilizadas. Considerações específicas relativas à implementação de um processo contínuo de compressão direta para uma entidade química são apresentadas.

A figura 2 ilustra um processo contínuo de compressão direta que consiste em alimentação contínua, mistura e operações unitárias de compressão de comprimidos, com revestimento em modo de batelada. Não se pretende representar um diagrama de fluxo regulatório.

Figura 2: Exemplo de um sistema de PC de medicamento na forma farmacêutica comprimido



Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

Uma ferramenta PAT usando um método NIR monitora a uniformidade da mistura e aciona a segregação do comprimido. O tempo de produção a uma taxa de fluxo de massa pré-definida é usado para definir a faixa de tamanho do lote; no caso deste exemplo, a demanda geral de *marketing* requer tamanhos de lote entre 360 e 1080 kg do medicamento.

### 2. ESTRATÉGIA DE CONTROLE E OUTRAS CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

O sistema de PC e sua estratégia de controle foram projetados para mitigar o impacto de distúrbios a fim de garantir a qualidade do material de saída. A estratégia global de controle foi desenvolvida de acordo com o corpo principal deste guia, guias ICH Q8–Q10 e normas vigentes aplicáveis.

#### 2.1. Caracterização e controle de materiais

Durante o desenho e desenvolvimento do processo, foi adotada uma abordagem de qualidade por desenho (*quality-by-design*) que identificou equipamentos e parâmetros de processo críticos para o controle do processo. Além disso, foram avaliadas as relações entre os atributos de qualidade do material e seu impacto nas operações unitárias, particularmente nos alimentadores por perda de peso (*loss-in-weight feeders*, LIWFs) e nos misturadores, e os atributos críticos de qualidade do produto. A densidade aparente do excipiente primário e a distribuição do tamanho das partículas do IFA foram identificadas como críticas para a mistura e a uniformidade

de conteúdo. Uma faixa de densidade aparente definida e especificação da distribuição do tamanho das partículas em três níveis (d10, d50, d90) foram implementadas para o excipiente e o IFA, respectivamente.

## 2.2. Desenho e integração de equipamentos

As operações unitárias e os componentes do sistema (por exemplo, sonda NIR) foram projetados ou selecionados para mitigar o impacto dos distúrbios na qualidade do produto final. O princípio geral do desenho é, sempre que possível, usar a gravidade para mover o material. Durante a integração do sistema, o fluxo de material foi coordenado em todas as operações unitárias para evitar acúmulo ou esvaziamento de material. O balanço de massa do sistema foi obtido por meio da compreensão do fluxo de material (ou seja, DTR) nas condições operacionais pretendidas de cada operação unitária. O impacto do desenho e da operação dos equipamentos na dinâmica do processo foi caracterizado pela DTR das operações unitárias individuais, bem como pela DTR dos segmentos do processo entre as operações unitárias individuais e o ponto de segregação. As DTR foram determinadas substituindo o IFA na formulação por um marcador que possui propriedades de fluxo altamente semelhantes às do IFA.

Os seguintes aspectos de desenho e integração de equipamentos foram enfatizados:

- **LIWF:** Taxas de fluxo de massa do alimentador e sua variabilidade foram caracterizadas. Os LIWFs são controlados para fornecer a quantidade teórica de cada material de entrada por formulação; foi demonstrado que os riscos de pequenas variações na composição do produto foram mitigados pela capacidade de mistura do misturador. As taxas de fluxo de massa do alimentador foram avaliadas usando estudos de desenho do experimento (DOE) e as faixas comprovadamente aceitáveis de taxas de fluxo alvo foram definidas. Abordagens de modelagem e estatística foram usadas para ajudar a determinar os limites de magnitude e duração dos distúrbios nas taxas de fluxo de massa, quando é necessário segregação de material, investigação do operador ou parada do processo. Esses limites foram visualizados (por exemplo, gráficos de funil) para auxiliar na compreensão. Os LIWFs operam no modo gravimétrico, a menos que estejam recarregando (modo volumétrico). Aspectos do recarregamento (por exemplo, duração e massa do recarregamento) foram avaliados para minimizar o impacto na alimentação.
- **Misturador:** Um misturador horizontal foi selecionado para o sistema de PC e o desenho do misturador foi avaliado (por exemplo, pá versus fita, número e orientação das pás no misturador, velocidade de rotação). Foi determinado que um misturador de pás é crítico para garantir a uniformidade desejada da mistura. A velocidade de rotação, número e orientação das pás foram avaliados quanto ao seu impacto na uniformidade da mistura nas faixas estudadas e o espaço de desenho (*design space*) correspondente para o processo de mistura foi definido. A caracterização da DTR forneceu informações sobre o grau de mistura anterior e posterior e de propagação de distúrbios e a DTR foi usada para definir a rastreabilidade do material e a estratégia de desvio.
- **Sonda NIR:** A sonda NIR foi colocada na estrutura de alimentação da compressora. O equipamento NIR escolhido atendeu os requisitos da aplicação do PAT (por exemplo, velocidade de análise, método de amostragem, taxa de fluxo de massa). A localização e a altura da sonda são fixas; o impacto do acúmulo de material foi avaliado e considerado não significativo. O sistema destinado à produção comercial foi utilizado para gerar dados para o desenvolvimento, calibração e validação do método NIR.
- **Ponto de segregação:** A DTR entre a sonda NIR e o ponto de segregação foi caracterizada usando um marcador. A estratégia de segregação de material vincula os limites do LIWF e do NIR à DTR entre o LIWF e NIR assim como a DTR entre a sonda e o ponto de segregação, respectivamente.
- **Revestidora:** A massa na revestidora corresponde a 1 hora de produção. O revestimento foi projetado para ser concluído em 45 minutos; durante o revestimento, a próxima alíquota de núcleos de comprimidos é colocada no funil de comprimidos.

## 2.3. Controles e monitoramento de processos

Neste sistema, os LIWFs podem introduzir distúrbios dinâmicos rápidos. Isto também pode ocorrer durante alterações nas condições de operação (por exemplo, durante a inicialização ou pausas do processo). Portanto,

o monitoramento e o controle desses eventos são elementos importantes da estratégia de controle. A estratégia de controle inclui medições NIR, controles em processo (por exemplo, taxas de fluxo total e individual), parâmetros de processo incluindo parâmetros de processo críticos (por exemplo, velocidade de rotação do misturador) e controles de processo ativos (por exemplo, controle de *feedback* do peso do comprimido). A estratégia de amostragem para monitoramento e controle reflete a dinâmica do processo observada, garantindo assim a detecção adequada de todos os distúrbios relevantes. Juntos, esses aspectos permitem o controle proativo do sistema e garantem a operação em estado de controle e a segregação precisa de materiais para rejeição com base em critérios pré-definidos. Códigos exclusivos são atribuídos a segmentos de lote pré-definidos para garantir a rastreabilidade do material e a identificação de materiais conformes e não conformes. As estratégias de inicialização/reinicialização, pausa/parada e desligamento para este exemplo são definidas na tabela 3.

**Tabela 3: Estratégias de inicialização/reinicialização, pausa/parada e desligamento**

<b>Ação</b>	<b>Atividade</b>
Iniciar/reiniciar	Começa o rastreamento de materiais e a coleta de dados; o material produzido é segregado até atender os critérios de aceitação pré-definidos para coleta de material.
Pausar/parar	Uma pausa ou parada do processo é executada manualmente ou automaticamente, de acordo com critérios pré-definidos.
Desligar	A coleta de materiais continua até que o material fabricado falhe nos critérios de aceitação pré-definidos e, então, a produção termina.

## 2.4. Validação de processo

Neste exemplo, foi adotada uma abordagem de verificação contínua do processo, considerando elementos como experiência anterior na implementação de um processo de PC e sistema de controle semelhantes (ou seja, abordagem de plataforma), disponibilidade de dados específicos do produto decorrentes do desenvolvimento do produto em estágio avançado usando o equipamento comercial, independência de escala do processo comercial (ou seja, o tamanho do lote varia de acordo com o tempo de produção), uma estratégia de controle robusta com alta frequência de coleta de dados e uso de dados em tempo real em cada produção para apoiar ainda mais a verificação contínua do processo. A estratégia de controle fornece em tempo real monitoramento, tendências e análise de previsões por meio do uso de medições NIR, dados LIWF e outras fontes de dados decorrentes do monitoramento de parâmetros do processo (por exemplo, torque do misturador); deste modo, proporcionando um alto grau de garantia em tempo real da estabilidade e do desempenho do sistema de PC e da qualidade do material de saída. A abordagem de verificação contínua do processo, juntamente com ações regulatórias apropriadas para relatar alterações na fabricação, foi usada para validar extensões de tempo de produção além da experiência atual.

## 3. CONSIDERAÇÕES REGULATÓRIAS

Consulte a Seção 4 do corpo principal deste guia. Considerando o desenho específico do processo de PC, pode ser necessário incluir elementos adicionais em um dossiê de registro. Por exemplo, no caso exemplificado neste anexo, foram descritos elementos que podem impactar significativamente a dinâmica e a homogeneidade do processo (por exemplo, espaço de desenho, número de pás e sua orientação no misturador de pá horizontal).

## ANEXO III: PRODUÇÃO CONTÍNUA DE IFA (PROTEÍNAS TERAPÊUTICAS)

### 1. INTRODUÇÃO E EXEMPLO DE VISÃO GERAL DO SISTEMA

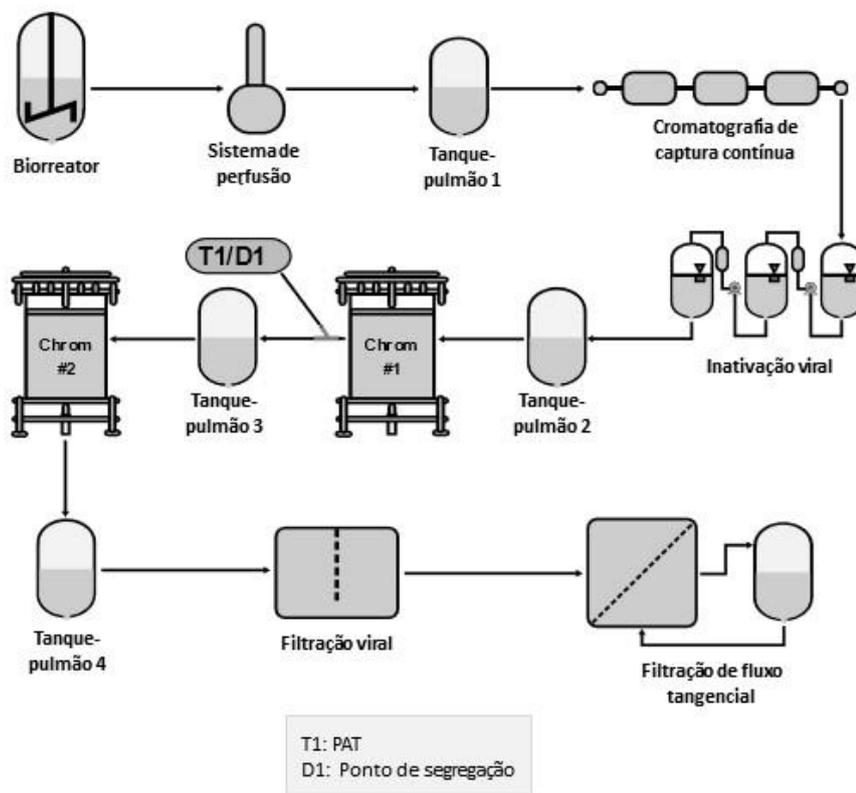
O anexo III complementa o corpo principal deste guia, fornecendo considerações regulatórias e científicas adicionais que são relevantes para os processos de PC de IFAs para proteínas terapêuticas e para proteínas recombinantes usadas como intermediários para conjugação subsequente. Descreve aspectos que podem ser aplicados em sistemas de PC total ou parcialmente integrados. Os pontos de discussão e exemplos apresentados no anexo são fornecidos para fins ilustrativos e não são exaustivos. Abordagens alternativas podem ser usadas.

A figura 3 ilustra um processo de fabricação contínua de proteínas terapêuticas que consiste em operações unitárias caracterizadas por um biorreator compatível com um sistema de cultura em perfusão, cromatografia de captura contínua, inativação viral e colunas de cromatografia de purificação refinada (*polishing purification chromatography columns*), filtração viral e troca de tampão e concentração através de filtração de fluxo tangencial. Não se destina a representar um diagrama de fluxo regulatório.

Este processo integra uma cultura de células em perfusão com cromatografia contínua no *downstream* e outras etapas de purificação para capturar e purificar continuamente a proteína alvo. Cada operação unitária individual é integrada com operações unitárias adjacentes ou com uma linha ou tanque tampão que conecta operações unitárias. O ponto de segregação D1 e o PAT (T1) estão localizados após a cromatografia (Chrom 1). Usar uma linha-pulmão ou tanque-pulmão permite que as operações contínuas acomodem diferenças nas taxas de fluxo de massa ou dinâmica do processo. Outros exemplos de sistemas de PC podem utilizar operações unitárias integradas para etapas selecionadas.

Nos processos de PC, um único descongelamento de um ou vários frascos do mesmo banco de células pode resultar em uma única colheita ou em várias colheitas. O número ou a faixa de número de frascos de banco de células usados para produzir o número especificado de lotes IFA precisa ser definido. Os frascos do banco de células usados precisam ser rastreáveis em relação aos lotes de IFA produzidos.

Figura 3: Exemplo de um sistema de PC de IFA para proteína terapêutica



Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

## 2. ESTRATÉGIA DE CONTROLE

### 2.1. Controle de agente adventícios

Em geral, todos os princípios usados para garantir a segurança na produção por batelada são aplicáveis à PC. A segurança é demonstrada por uma abordagem tripla baseada nos princípios descritos no guia ICH Q5A e normas vigentes aplicáveis. O controle de agentes adventícios (por exemplo, bactérias, vírus, fungos, micoplasmas) precisa ser baseado numa análise de risco considerando todas as potenciais fontes de contaminação (por exemplo, matérias-primas, materiais de partida, operações de produção), habilidade do processo para remover e inativar os agentes adventícios e capacidade dos testes para garantir a ausência de agentes adventícios. Com base nesta análise, precisa ser desenvolvida uma estratégia para incluir o tipo e a frequência dos testes de agentes adventícios realizados para demonstrar que o processo permanece livre de contaminação durante a cultura celular e demais etapas produtivas do IFA. Um aspecto exclusivo da PC é a duração prolongada da cultura de células e o processamento contínuo do material colhido da cultura de células para obter o IFA. Isto significa que medidas de desenho necessitam estar em vigor para demonstrar a aceitabilidade de todo o material da cultura de células usado para gerar um determinado lote de IFA. Novas tecnologias para a tomada de decisão em tempo real, como testes rápidos para agentes adventícios, podem ser usadas para mitigar o impacto de eventos de contaminação por detecção precoce e respostas apropriadas durante a operação contínua.

### 2.2. Desenho de equipamentos e integração de sistemas

Para equipamentos descartáveis, sua integridade durante o uso precisa ser garantida para evitar contaminação. Conexões de uso único (por exemplo, soldas de tubos, conectores) e componentes de uso único podem passar por longas durações ou altas frequências de troca e precisam ser avaliados como potenciais fontes de contaminação. As etapas de filtração em PC podem estar sujeitas a períodos de filtração mais longos e

potencialmente maior taxa de transferência por unidade de área ou um número maior de trocas de filtro do que aquelas na produção por batelada. Tendo em conta estes fatores, uma estratégia de controle e um esquema claramente definido de controle precisam ser implementados para permitir trocas de filtros e testes de integridade pré e pós-utilização, conforme apropriado, sem interromper o processo. No caso de falha do filtro, uma estratégia clara para segregação e re filtração de materiais (reprocessamento) precisa ser definida.

O sistema de PC precisa conter locais de amostragem apropriados com base na análise de risco para permitir a detecção de contaminação, evitando riscos de contaminação desnecessários introduzidos através do procedimento de amostragem. Os locais e a frequência de amostragem podem ser ajustados com base na compreensão melhorada do produto e do processo.

Os sistemas integrados podem usar tanques-pulmão para ajustes de taxa de fluxo ou outros fins entre as etapas de processamento. Quando tanques-pulmão são usados, DTR relevantes, uniformidade e riscos microbianos para o produto nestes tanques-pulmão precisam ser avaliados e definidos com antecedência.

### **2.3. Monitoramento de processo e teste de liberação em tempo real**

A PC possibilita vários esquemas de monitoramento com diferentes níveis de automação. Os exemplos incluem sensores *in-line* colocados diretamente em um recipiente de processo ou no fluxo de material e analisadores *on-line* que realizam amostragem automática. Independentemente da abordagem utilizada, o monitoramento adequado em fases apropriadas do processo de PC permite a análise dos dados a tempo para garantir que as operações estão num estado de controle. Em certos casos, os parâmetros relevantes do processo podem ser ajustados para garantir a qualidade dos materiais em processo ou de saída. O aprimoramento da capacidade do PAT *in-line/on-line* e o desenvolvimento de sistemas de automação para monitoramento de processos permitem um esquema de monitoramento contínuo em suporte a uma estratégia de teste de liberação que pode incluir RTRT para alguns atributos de qualidade. Por exemplo, testes de liberação *in-line* do IFA para pH, osmolaridade, concentração de proteínas e testes de liberação *on-line* para pureza, heterogeneidade de carga, agregação e impurezas de baixo peso molecular podem ser realizados em pontos específicos no processo de produção de IFAs, sendo críticos para o controle dos atributos de qualidade do produto.

Um teste em processo que demonstra ser representativo de um teste de liberação realizado no material de saída pode ser usado como alternativa para um método tradicional de teste de liberação. Os testes *off-line* convencionais para liberação do produto são necessários para atributos de qualidade para os quais as tecnologias analíticas não estão disponíveis para mensurações *in-line* ou *on-line* (por exemplo, potência). Da mesma forma, testes convencionais para monitoramento e controle (por exemplo, métodos analíticos microbiológicos e outros testes que requerem longos tempos de processamento) também podem ser necessários.

## **3. VALIDAÇÃO DE PROCESSO**

### **3.1. Abordagens para validação de processo**

As abordagens de validação de processo usadas para processos por batelada também são aplicáveis aos processos de PC, com considerações adicionais para o desempenho do equipamento em tempos de produção estendidos, a integração de sistemas de automação e o fluxo de materiais por todo o sistema de PC. Portanto, o escopo da validação continua a demonstrar a capacidade do sistema de PC em fabricar consistentemente um produto com a qualidade desejada.

Para uma proteína terapêutica por PC, qualquer abordagem escolhida para demonstrar a consistência do desempenho do processo e da qualidade do produto também necessita considerar fontes de variabilidade que podem ter um impacto potencial na qualidade do produto. Isto pode incluir a variabilidade entre lotes purificados a partir de materiais de colheita coletados até ao limite da idade celular *in vitro* de um único banco de células descongelado, bem como a variabilidade potencial entre diferentes lotes purificados a partir de colheitas de múltiplos bancos de células descongelado. A variabilidade pode ser avaliada como parte da validação do processo ou através de estudos alternativos, se justificado.

Abordagens alternativas de validação de processo (por exemplo, verificação contínua do processo) podem ser consideradas quando justificadas. Elementos como avaliação de risco, aplicabilidade de dados de desenvolvimento, estratégia de controle e conhecimento prévio podem ser considerados na determinação da adequação de uma abordagem alternativa de validação de processo.

### **3.2. Considerações sobre tempo de produção**

Os biorreatores para PC podem operar por períodos de tempo significativamente mais longos do que os biorreatores para fabricação por batelada. A abordagem para estabelecer um limite de idade celular *in vitro* para células de produção não difere, independentemente do modo de operação do biorreator. Limites previamente estabelecidos de idade celular *in vitro* para um biorreator operando em modo descontínuo podem não ser aplicáveis a um biorreator operando em modo contínuo sob diferentes condições de cultura. O limite de idade celular *in vitro* usado para produção precisa ser baseado em dados derivados de células de produção expandida em escala de planta piloto ou condições de escala comercial para a idade celular proposta *in vitro* ou além, conforme descrito nos guias ICH Q5A, Q5B e Q5D e normas vigentes aplicáveis.

As considerações de tempo de produção necessitam incluir fatores como o controle de todos os agentes adventícios (por exemplo, vírus, bactérias, fungos, micoplasmas) e tempo de vida das resinas e das membranas. Os testes virais precisam ser realizados conforme descrito no guia ICH Q5A e normas vigentes aplicáveis e uma estratégia de controle microbiana apropriada necessita ser estabelecida.

### **3.3. Validação de eliminação viral**

As recomendações gerais descritas no guia ICH Q5A e normas vigentes aplicáveis para segurança e eliminação viral permanecem aplicáveis para PC. Quando as recomendações não forem aplicáveis a um sistema de PC, podem ser propostas alternativas cientificamente justificadas.

## ANEXO IV: PRODUÇÃO CONTÍNUA INTEGRADA DE IFA E MEDICAMENTO

### 1. INTRODUÇÃO

O anexo IV complementa o corpo deste guia principal, fornecendo considerações regulatórias e científicas adicionais que são relevantes para o desenvolvimento e implementação de processos integrados de PC de IFA e medicamento (doravante denominados processos integrados).

Este anexo também fornece um exemplo de um processo integrado para uma forma farmacêutica comprimido de moléculas pequenas. O exemplo e as abordagens descritas neste anexo não são exaustivos. Abordagens alternativas podem ser usadas.

### 2. PROCESSO INTEGRADO DE IFA DE PEQUENA MOLÉCULA/MEDICAMENTO

#### 2.1. Características das etapas do processo de IFA e medicamento

Considerar as diferenças entre as etapas do processo do IFA e do medicamento permite o desenho adequado de um processo integrado. Por exemplo, as etapas do processo para a fabricação do IFA e do medicamento podem ter diferentes DTR, uma prevalência de adição de material de entrada líquido ou sólido pode levar a uma frequência diferente de medições em processo. Espera-se que estas diferenças influenciem a seleção de equipamentos, conexões de equipamentos, linhas-pulmão ou tanques-pulmão e locais de mensurações em processo e de segregação de material.

#### 2.2. Exemplo de um processo integrado

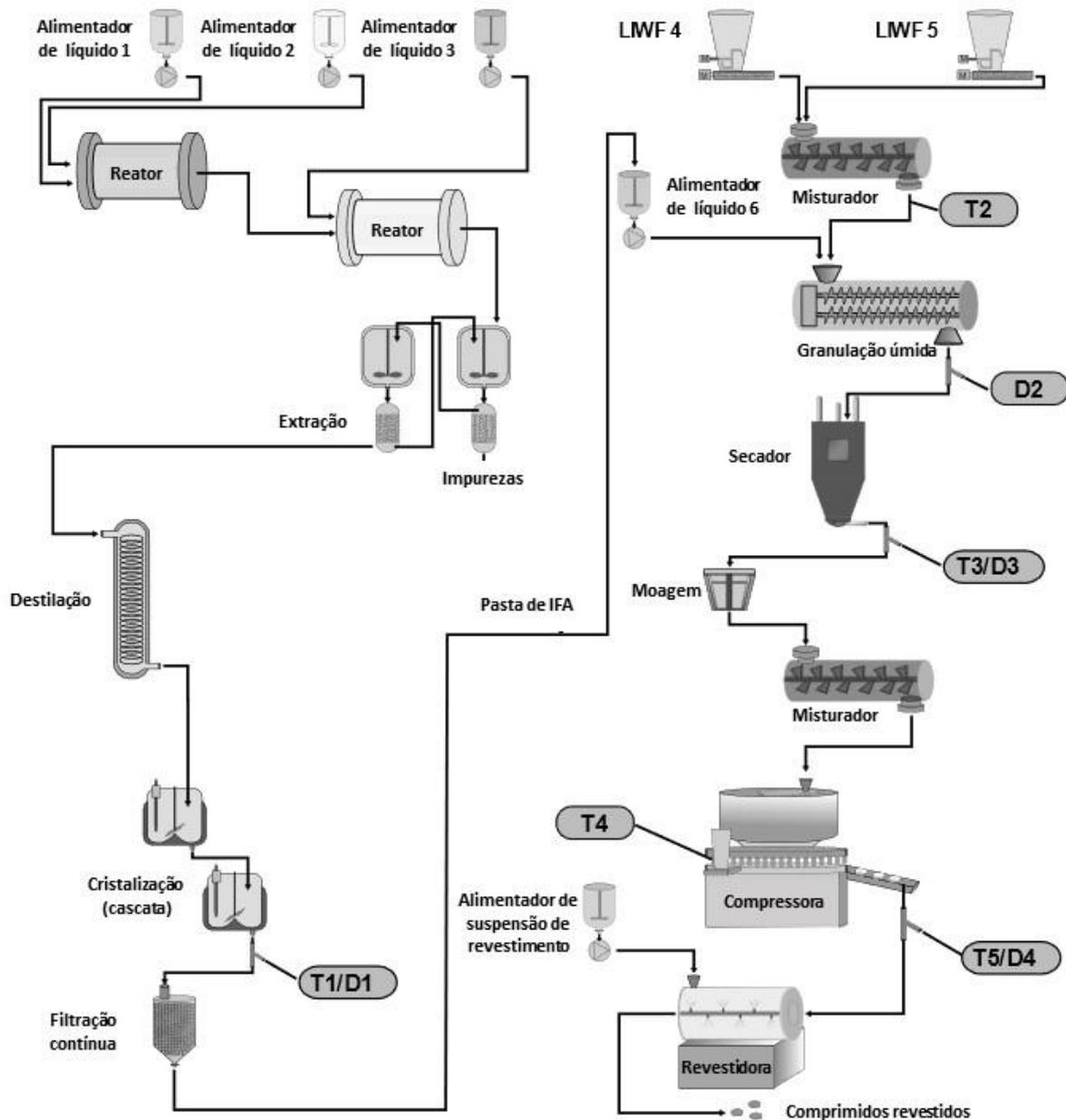
A figura 4, que não pretende representar um diagrama de fluxo regulatório, ilustra um processo totalmente contínuo e integrado de IFA e medicamento. Apresenta os seguintes elementos:

- Pontos de adição de material para líquidos e sólidos;
- Cada etapa do processo usada para a produção de IFA e medicamento;
- Desenho de processo para a interface entre o IFA e o medicamento;
- Locais de amostragem para todas as medições *in-line/on-line/off-line*, incluindo PAT (mostrado por T1-T5) e
- Todos os pontos de segregação (mostrado por D1-D4).

Neste exemplo, são empregadas reações químicas utilizando reatores de fluxo, cristalização contínua e filtração de fluxo cruzado (*crossflow filtration*) para obter o IFA como uma pasta cristalina altamente concentrada. Um processo de granulação úmida que consiste em operações unitárias de mistura, granulação, secagem, moagem, compressão e revestimento é usado para obter o medicamento na forma farmacêutica comprimido. A seleção do processo de granulação úmida para a fabricação do medicamento permite que os processos do IFA e do medicamento sejam integrados através da linha de filtração contínua. A pasta de cristal concentrada funciona tanto como fonte do IFA quanto como fluido de granulação. Não são utilizadas linhas-pulmão ou tanques-pulmão.

Outros esquemas de processo (incluindo, por exemplo, diferentes métodos de purificação, tanques-pulmão, mistura de lotes e operações unitárias contínuas) também poderiam ser usados no desenho de um processo integrado. Detalhes sobre como a pureza do IFA é assegurada necessitam ser fornecidos.

Figura 4: Exemplo de um sistema integrado de PC de IFA e medicamento



T1 – T5: PAT e localizações de testes *at-line*  
 D1-D4: Pontos de segregação  
 LIWF-4, LIWF-5: alimentadores por perda de peso

Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

### 2.3. Desenho, monitoramento e controle do processo

Pontos de monitoramento criam vários segmentos de processo, conforme ilustrado na figura 4 (isto é, do primeiro reator do IFA até o local T1, etapas de processo de T1 a T2, etc.). A estratégia de amostragem pode ser baseada na caracterização da DTR de etapas individuais, de segmentos de processo ou de todo o processo. Neste exemplo, a DTR do segmento de processamento do IFA fornece um intervalo de tempo adequado para monitorar a qualidade do IFA em tempo real, considerando uma frequência de amostragem apropriada, método de teste, tempo necessário para medição e capacidade do instrumento. O local T1/D1 é usado para amostragem do IFA para testes *off-line* ou para a segregação do IFA, se necessário. A segregação de material afeta o fluxo de massa e pode exigir uma estratégia de compensação nas operações adiante considerando a DTR.

As variações permitidas (incluindo pequenos distúrbios) identificadas por meio do DOE ou outros estudos adequados são incorporadas à estratégia de controle do processo. Neste exemplo, as faixas de parâmetros do processo para adições de materiais e reatores, bem como a magnitude e a duração de um distúrbio permitido, baseiam-se nas variações mostradas como estando dentro da capacidade de purificação da etapa de cristalização, de modo que não haveria impacto adverso na pureza do IFA e no perfil de impurezas. Uma margem de segurança baseada em risco adicional é incluída nos limites estabelecidos para garantir que todo material não conforme seja segregado. Variações fora destes limites resultam em segregação de material usando um método adequado para rastreabilidade de material (por exemplo, modelo de DTR).

A avaliação contínua de desempenho do equipamento ajuda a prever e a prevenir possíveis problemas e garante a capacidade de um processo de PC em operar conforme pretendido ao longo do tempo. Dois destes exemplos são: (1) durante a filtração contínua, monitorar a contrapressão do filtro para avaliar a sua saturação (pressão máxima) e evitar a falha dele; (2) durante a alimentação de material utilizando LIWFs, monitorar a velocidade da rosca do alimentador em relação a sua capacidade máxima para informar um baixo nível de enchimento do alimentador. O monitoramento de desempenho do equipamento pode ser usado para apoiar como o controle do processo é assegurado, especialmente durante longos períodos de operação.

## **2.4. Inicialização e desligamento**

As operações unitárias individuais de um processo integrado de IFA e medicamento poderiam atingir as condições operacionais desejadas em momentos diferentes devido a diferenças no tipo de transformação (por exemplo, transformação química versus transformação física) e no tempo de residência no equipamento. Quando tais diferenças ocorrem, o planejamento cuidadoso das sequências de inicialização e de desligamento reduz o desperdício.

## **2.5. Caracterização da DTR para a dinâmica do sistema e rastreabilidade de materiais**

Consulte o corpo principal deste guia para caracterização da DTR. Como um processo integrado possui fluxos de processo líquidos e sólidos, diferentes abordagens ou marcadores podem ser usados para caracterizar vários segmentos de processo considerando o estado físico do material no fluxo (por exemplo, solução, pasta, sólido).

# **3. ESPECIFICAÇÕES E DADOS DO LOTE**

## **3.1. Especificação do IFA**

Mesmo que o IFA não seja isolado num processo integrado de IFA e medicamento, uma especificação do IFA precisa ser definida e justificada de acordo com o guia ICH Q6A, outras diretrizes relevantes do ICH e normas vigentes aplicáveis. O estabelecimento de uma especificação para o IFA define a qualidade deste, bem como facilita o gerenciamento das atividades do ciclo de vida (por exemplo, mudanças nas instalações), investigação de eventos adversos e de recolhimento de produtos, desenvolvimento de monografias farmacopeicas e estabelecimento de um padrão de referência.

Embora uma especificação de IFA precise ser instituída, a análise do IFA pode não ser exigido rotineiramente quando o processo integrado é adequadamente controlado. Um conjunto de critérios de desempenho do processo pode ser definido de modo que o IFA possa ser considerado “em conformidade com a especificação, se testada” quando estes critérios de desempenho do processo forem atendidos. Para garantir que haja um monitoramento robusto da qualidade do IFA durante o ciclo de vida do produto, a conformidade com as especificações do IFA necessita ser verificada periodicamente e orientada por eventos, testando o IFA purificado em um local apropriado usando um plano de amostragem relevante. A frequência da verificação periódica precisa ser definida e justificada. A verificação periódica do IFA pode ser baseada em lotes pré-selecionados e/ou em intervalos de tempo predeterminados (por exemplo, a cada 5 lotes ou, se fabricado com pouca frequência, anualmente). As verificações baseadas em eventos podem ser desencadeadas por uma mudança no fornecedor, na matéria-prima, nas condições de síntese ou em outros fatores que considerem o risco. Consulte o guia ICH Q6A e normas vigentes aplicáveis para obter detalhes adicionais sobre testes periódicos.

Locais de amostragem apropriados precisam ser incorporados ao desenho do processo para permitir o teste do IFA (por exemplo, localização T1 na figura 4). Quaisquer modificações feitas na amostra para permitir o teste (por exemplo, secagem da pasta cristalina para testar a forma cristalina) necessitam ser incorporadas à metodologia do teste. Os locais de amostragem precisam ser identificados na especificação do IFA.

Embora o IFA não seja isolado, informações como a origem e o destino de impurezas potenciais (por exemplo, substâncias relacionadas, solventes residuais, catalisadores), a robustez da eliminação de impurezas e o transporte de impurezas do IFA para o medicamento precisam ser fornecidas no dossiê de registro. O controle da formação e da eliminação de impurezas necessita ser integrado à estratégia geral de controle.

### 3.2. Especificação do medicamento

Em processos integrados, os atributos normalmente associados à qualidade do IFA são geralmente incluídos na especificação do medicamento, a menos que justificado pelo guia ICH Q6A e normas vigentes aplicáveis. Portanto, a especificação do medicamento em um processo integrado precisa incluir substâncias relacionadas ao IFA, solventes residuais (usados na síntese do IFA), impurezas elementares, etc., quando apropriado. As impurezas individuais constantes na especificação do medicamento podem diferir das impurezas individuais constantes na especificação do IFA.

O local da amostragem precisa ser devidamente identificado na tabela de especificação do medicamento, pois alguns testes (por exemplo, testes para verificação periódica do IFA conforme descrito acima) podem precisar ser realizados após a etapa de purificação do IFA (antes da formação do medicamento).

### 3.3. Exemplo de especificação de IFA e medicamento

Um exemplo de uma abordagem de teste de IFA e medicamento para um processo integrado com base na figura 4 é mostrado na tabela 4. Os atributos de teste listados são considerados relevantes para este exemplo. Os detalhes específicos de cada processo integrado necessitam ser considerados na seleção dos atributos de teste e plano de teste apropriados.

**Tabela 4: Exemplo de uma abordagem de teste para uma PC integrada**

Atributo de teste <sup>1</sup>	Especificação do IFA para testes periódicos		Especificação do medicamento para testes de rotina de cada lote	
	Teste	Local de amostragem	Teste	Local de amostragem
Descrição	NA	NA	✓	Comprimidos revestidos
Identidade	✓	Use o resultado do teste do medicamento	✓	PAT na estrutura de alimentação da compressora (T4)
Forma Cristalina <sup>2</sup>	✓	Local de amostragem T1	NA	Não testado quando justificado
Quiralidade <sup>3</sup>	✓	Local de amostragem T1	NA	Não testado quando justificado
Tamanho da partícula	✓	Local de amostragem T1	NA	Não testado
Pureza	✓	Local de amostragem T1	NA	Não testado
Teor	NA	NA	✓	Núcleo de comprimidos, combinação de local de

				amostragem de T4 (uniformidade da mistura) e T5 (peso do comprimido)
Impurezas <sup>4</sup>	<b>As especificações de impurezas para IFA e medicamentos podem diferir</b>			
<i>Substância Relacionada</i>	✓	Local de amostragem T1 (cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em linha) <sup>4</sup>	✓	Local de amostragem T1 (HPLC em linha) <sup>4</sup> ou Comprimidos revestidos (teste de HPLC <i>off-line</i> ), conforme apropriado
<i>Solventes residuais</i>	✓		✓	
<i>Impurezas Elementais</i>	✓		✓	
<i>Impurezas Mutagênicas</i>	✓		✓	
Dissolução	NA	NA	✓	Comprimidos revestidos
Uniformidade de unidades de dosagem	NA	NA	✓	Comprimidos não revestidos
Conteúdo de água	NA	NA	✓	Comprimidos revestidos
limites microbianos	NA	NA	✓	Comprimidos revestidos

<sup>1</sup>Incluir os testes necessários para garantir a identidade, concentração, qualidade e pureza do IFA e a biodisponibilidade do medicamento conforme guia ICH Q6A e normas vigentes aplicáveis.

<sup>2</sup>Neste exemplo, a forma cristalina é considerada um atributo de qualidade crítico para o IFA e, portanto, testada periodicamente. A forma cristalina não é testada no medicamento, pois foi demonstrada a falta de alteração da forma durante o processamento do medicamento.

<sup>3</sup>Neste exemplo, a quiralidade é considerada um atributo de qualidade crítico para o IFA.

<sup>4</sup>Os testes que são comuns às especificações do IFA e do medicamento podem ser testados apenas em um local; o mesmo resultado do teste pode ser usado para o IFA e para o medicamento.

### 3.4. Dados de lote

Embora o IFA não seja isolado, pequenas segregações planejadas durante o desenvolvimento do processo necessitam ser usadas para obtenção de dados de lote que sejam representativos do IFA comercial.

## 4. REQUISITOS DE ESTABILIDADE

### 4.1. Estabilidade do IFA

Em um processo integrado, os dados de estabilidade do IFA para definir um período de reteste não são aplicáveis, pois o IFA não é isolado e armazenado. Os dados de estabilidade do IFA podem ser apropriados para outros aspectos, como para apoiar o armazenamento de padrões de referência internos e para obter uma compreensão dos perfis de estabilidade do medicamento. A instituição de um tempo de espera permite o armazenamento temporário do IFA durante uma interrupção na produção.

## **4.2. Estabilidade do medicamento**

As diretrizes de estabilidade do ICH, a Seção 4.5 do corpo principal deste guia e as normas vigentes aplicáveis são válidas para medicamentos produzidos por um processo integrado.

## **5. LOCALIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DO IFA E DO MEDICAMENTO NO CTD**

As informações sobre o IFA e o medicamento podem ser fornecidas nas respectivas seções CTD 3.2.S e 3.2.P do dossiê de registro. Uma descrição da etapa do processo que integra o IFA e o medicamento pode ser baseada em sua relevância para a respectiva seção. Por exemplo, no caso exemplificado neste anexo, o processo de filtração contínua pode ser descrito na seção CTD 3.2.S, pois está relacionado à concentração do IFA. O diagrama de fluxo integrado pode ser fornecido na seção CTD 3.2.P e referenciado na seção 3.2.S.

## ANEXO V: PERSPECTIVAS SOBRE A GESTÃO DE DISTÚRBIOS

### 1. INTRODUÇÃO

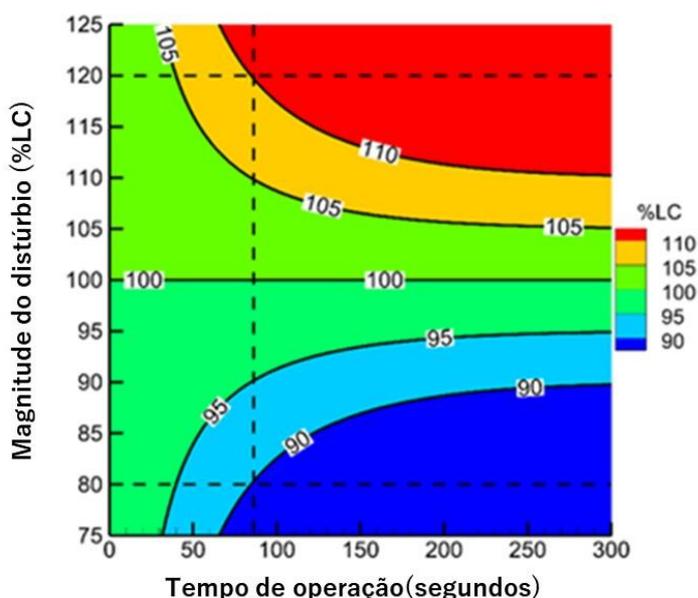
Este anexo descreve exemplos de abordagens para gerenciar distúrbios transitórios (doravante referidos como distúrbios neste anexo) que podem ocorrer durante a PC. Os pontos de discussão aqui apresentados não são exaustivos. Abordagens alternativas podem ser usadas.

### 2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Distúrbios podem resultar em uma variação na qualidade do material. O impacto de algumas variações na qualidade do material em uma etapa anterior do processo pode ser resolvido pelas etapas posteriores do processo. A extensão das variações e a capacidade de resolvê-las nas etapas subsequentes são afetadas pela amplitude, duração e frequência do distúrbio. A identificação de faixas toleráveis para estes parâmetros e o estabelecimento de critérios de aceitação apropriados permitem o desenvolvimento de uma estratégia eficaz para gerenciar distúrbios.

Os fabricantes podem usar várias metodologias (por exemplo, DOE, estudos de DTR, uma combinação de ambos) para entender o impacto dos distúrbios. As previsões do gráfico de funil com base em um modelo de DTR podem ser uma ferramenta útil para entender o impacto qualitativo e quantitativo da amplitude e da duração de um distúrbio na qualidade do material. A figura 5 mostra um gráfico de funil para a alimentação de IFA em um processo de PC de medicamento (semelhante ao exemplo do anexo II deste guia). Os gráficos de funil são específicos para a formulação, as condições do processo e a configuração do sistema usados no desenvolvimento do modelo de DTR. As informações do gráfico de funil ajudam a identificar a seleção de critérios de aceitação apropriados para distúrbios. Por exemplo, as linhas pontilhadas no gráfico de funil a seguir mostram que um distúrbio de  $\pm 20\%$  com duração inferior a 90 segundos não faria com que a concentração do IFA na mistura excedesse 90-110% do teor indicado no rótulo (*label claim, LC*).

Figura 5: Exemplo de um gráfico de funil para a alimentação de um IFA



Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

### 3. GESTÃO DE DISTÚRBIOS

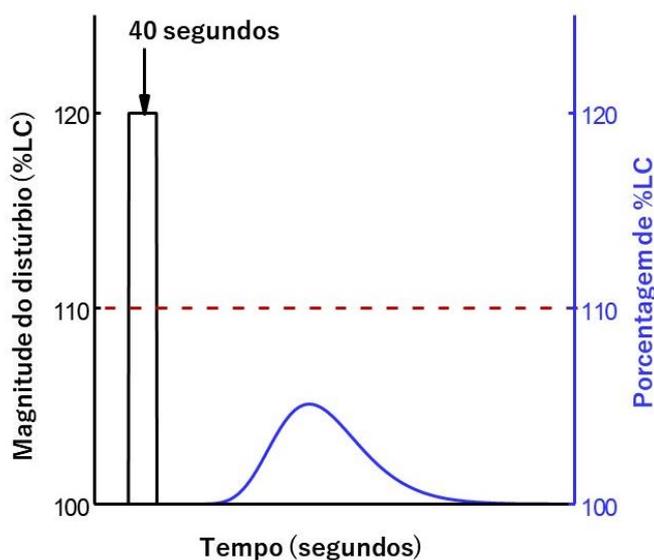
Os fabricantes podem desenvolver várias abordagens para gerenciar distúrbios, considerando os detalhes específicos do sistema de PC e o risco à qualidade do material devido a distúrbios. Três exemplos considerando diferentes riscos de distúrbio são fornecidos abaixo:

- Exemplo 1: A amplitude e a duração do distúrbio atendem os critérios de aceitação pré-definidos para o distúrbio e a ocorrência de tais distúrbios é pouco frequente.
- Exemplo 2: A amplitude ou duração do distúrbio excede os critérios de aceitação pré-definidos para o distúrbio e a ocorrência de tais distúrbios é pouco frequente.
- Exemplo 3: A amplitude e a duração de cada distúrbio atendem os critérios de aceitação pré-definidos para o distúrbio, mas são observados distúrbios múltiplos e frequentes.

Estes exemplos se concentram no impacto do distúrbio de um alimentador LIWF na concentração de IFA na mistura para um processo de PC semelhante ao descrito no anexo II deste guia, desde que todos os outros parâmetros monitorados atendam os critérios de aceitação pré-definidos. Esses exemplos usam as informações do gráfico de funil (figura 5) e, para fins de discussão, assume-se que o critério de aceitação para magnitude e duração de um distúrbio no LIWF seja de até  $\pm 20\%$  com duração de até 80 segundos. Esses exemplos ajudam a ilustrar as considerações importantes no gerenciamento de distúrbios em cenários selecionados, que também podem ser aplicáveis a IFAs e a outros processos de PC.

#### 3.1. Exemplo 1 de distúrbio

Figura 6: Exemplo de distúrbio pouco frequente que está dentro dos critérios de aceitação para distúrbios



Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

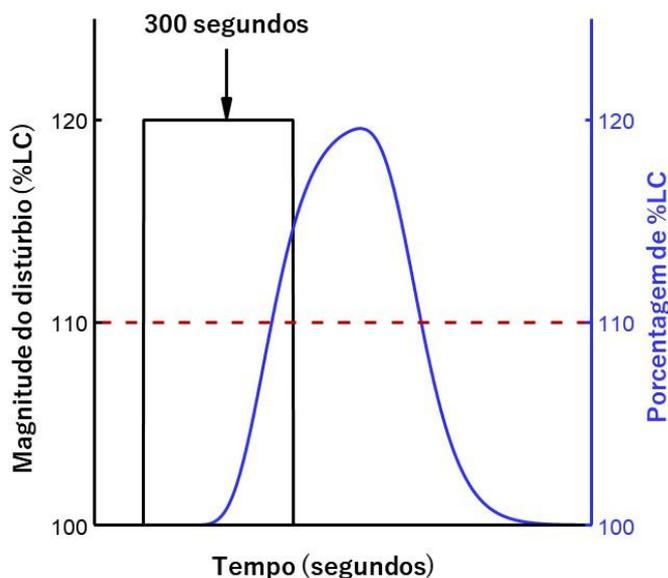
**Descrição:** A figura 6 ilustra um LIWF de IFA com um pico de fluxo transiente não frequente de +20% com duração de 40 segundos, o qual está dentro dos critérios de aceitação pré-definidos para distúrbios. Este distúrbio causa um aumento na quantidade do IFA alimentado no misturador antes de retornar à condição operacional normal. O gráfico de funil (figura 5) mostra que, após este distúrbio, a concentração da droga na mistura permanece dentro dos critérios de aceitação de 90 a 110% devido a *back mixing*. Uma verificação de qualidade adicional, como a medição da concentração do IFA em um local adequado (por exemplo, medições NIR na estrutura de alimentação da compressora), pode ser considerada para confirmar que a mistura está dentro de 90 a 110%.

**Impacto:** Embora esse distúrbio represente uma excursão da operação normal, a qualidade do material de saída não é afetada, pois a magnitude/amplitude do distúrbio e a qualidade do produto atendem os critérios de aceitação pré-definidos.

**Ação:** Nenhum material é desviado. A coleta do material de saída continua e o processo continua a operar. Nenhuma investigação é necessária, porque tal distúrbio foi avaliado durante o desenvolvimento e o impacto na qualidade do material é compreendido.

### 3.2. Exemplo 2 de distúrbio

Figura 7: Exemplo de distúrbio inesperado que está fora dos critérios de aceitação para distúrbios



Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

**Descrição:** A figura 7 ilustra um LWV de IFA com um pico de fluxo transiente inesperado de +20% com duração de 300 segundos. O distúrbio está fora dos critérios de aceitação pré-definidos para distúrbios. Este distúrbio causa um aumento na quantidade de IFA alimentada no misturador antes de retornar à condição operacional normal. O gráfico de funil (figura 5) mostra que, após este distúrbio, a concentração do IFA na mistura excede o critério de aceitação de 90-110%. Uma verificação de qualidade adicional, como a medição da concentração do IFA em um local adequado (por exemplo, medições NIR na estrutura de alimentação da compressora), confirma que a mistura excede 110%.

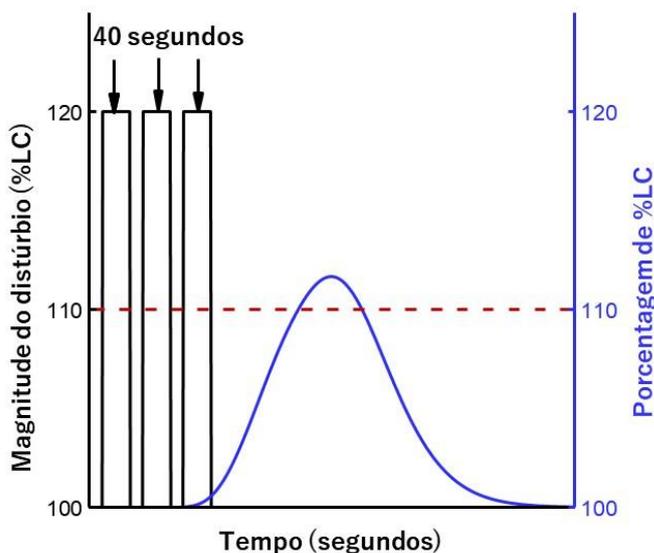
**Impacto:** A qualidade do material de saída é afetada negativamente, pois a duração do distúrbio excede os critérios de aceitação pré-definidos.

**Ação:** O processo continua operando enquanto o material não conforme é segregado conforme procedimento pré-estabelecido, sendo o tempo de início e de término da segregação controlado pelo sistema de automação. O sistema retorna ao modo normal de coleta de material quando o material não conforme é completamente segregado. Se necessário, uma investigação simultânea é iniciada para determinar a causa-raiz.

**Quantidade segregada:** A quantidade de material segregado depende da estratégia de controle utilizada (incluindo gatilhos específicos para a segregação de material) e da dinâmica do processo desde o ponto de detecção do distúrbio até o ponto em que a segregação de material termina. A inclusão de intervalos de confiança na DTR fornece uma margem de segurança para garantir que todo material não conforme seja segregado do lote. Fatores adicionais, como a estratégia de amostragem e a capacidade de rastrear e segregar materiais, são considerados ao estabelecer os critérios de segregação de material.

### 3.3. Exemplo 3 de distúrbio

Figura 8: Exemplo de distúrbios que estão dentro dos critérios de aceitação para distúrbios, mas ocorrem frequentemente



Fonte: Guia ICH Q13, tradução nossa.

**Descrição:** A figura 8 ilustra um LIWF de IFA com múltiplos picos de fluxo transitórios frequentes de +20%, cada um com duração de 40 segundos, resultando em variabilidade na quantidade de material alimentado no misturador.

**Impacto:** Embora cada distúrbio atenda os critérios de aceitação pré-definidos para distúrbios, eles ocorrem com alta frequência em um curto período. Neste exemplo, o sistema não pode absorver suficientemente estes múltiplos distúrbios, resultando, assim, em material não conforme.

**Ação:** O impacto desses distúrbios no desempenho do sistema e na qualidade do material de saída é monitorado de perto (por exemplo, método NIR, outros elementos da estratégia de controle). A operação do processo e a coleta do produto continuam até que um ou mais elementos da estratégia de controle não atendam os critérios de aceitação pré-definidos. Quando um critério não é mais atendido, o material é segregado de acordo com um procedimento pré-estabelecido. Se os distúrbios de alta frequência persistirem, a operação do processo pode ser pausada. Uma investigação é conduzida para entender a causa-raiz desses distúrbios frequentes. Estas investigações permitem que ações preventivas sejam tomadas para evitar falha de equipamento e impacto adverso em atributos críticos de qualidade, garantir o desempenho do processo (por exemplo, robustez), etc. A avaliação da capacidade do processo ou outras avaliações também podem ser necessárias. A definição de critérios de aceitação para a frequência dos distúrbios também pode ser considerada para auxiliar o gerenciamento dos distúrbios.

**Quantidade segregada:** A quantidade segregada é a mesma descrita na seção 3.2 deste anexo. A disposição do material desviado e de todo o lote é avaliada após a conclusão da investigação.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

[www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://www.twitter.com/anvisa_oficial)

Anvisa Atende: 0800-642-9782

[ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)