

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE A HARMONIZAÇÃO DE EXIGÊNCIAS
TÉCNICAS PARA REGISTRO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA USO
HUMANO

GUIA TRIPARTITE HARMONIZADO DO ICH

**DESENVOLVIMENTO E FABRICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS
(ENTIDADES QUÍMICAS E ENTIDADES BIOTECNOLÓGICAS/ BIOLÓGICAS)**

Q11

Versão Atual da *Fase 4*

Datada de 1º de maio de 2012

Este Guia foi desenvolvido pelo Grupo de Trabalho apropriado de Peritos do ICH e foi objeto de consulta pelas partes reguladoras, de acordo com o Processo do ICH. Na Fase 4 do Processo, recomenda-se que o texto final seja adotado pelos organismos reguladores da União Europeia, do Japão e dos EUA.

Q11
Histórico do Documento

Código	Histórico	Data
Q11	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 2</i> e liberação para consulta pública.	19 de maio de 2011

Versão Atual *Etapa 4*

Código	Histórico	Data
Q11	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 4</i> e recomendação para adoção aos três órgãos reguladores ICH.	1º de maio de 2012

**DESENVOLVIMENTO E FABRICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS
(ENTIDADES QUÍMICAS E ENTIDADES BIOTECNOLÓGICAS/ BIOLÓGICAS)**

GUIA TRIPARTITE HARMONIZADO DO ICH

Tendo atingido a Fase 4 do Processo do ICH
em 1º de maio de 2012, a adoção deste Guia é recomendada
para as três partes reguladoras do ICH

SUMÁRIO

Q11	2
SUMÁRIO	1
1. Introdução.....	4
2. Escopo	4
3. Desenvolvimento do Processo de Fabricação.....	4
3.1. Princípios Gerais	4
3.1.1. Relação da Qualidade da Substância Medicamentosa com o Medicamento.....	5
3.1.2. Instrumentos de Desenvolvimento do Processo.....	5
3.1.3. Abordagens para o Desenvolvimento	5
3.1.4. Atributos Críticos de Qualidade da Substância Medicamentosa.....	6
3.1.5. Relacionando os Atributos do Material e Parâmetros do Processo com CQAs da Substância Medicamentosa	6
3.1.6. Espaço de Planejamento.....	7
3.2. Submissão de Informações sobre o Desenvolvimento do Processo de Fabricação.....	8
3.2.1. Resumo Geral do Desenvolvimento do Processo.....	8
3.2.2. CQAs da Substância Medicamentosa.....	9
3.2.3. Histórico do Processo de Fabricação.....	9
3.2.4. Estudos de Desenvolvimento de Fabricação	9
4. Descrição do Processo de Fabricação e Controles de Processo.....	10
5. Seleção dos Materiais de Partida e de Materiais de Origem	10
5.1. Princípios Gerais	10
5.1.1. Seleção dos Materiais de Partida para Substâncias Medicamentosas Sintéticas	10
5.1.2. Seleção dos Materiais de Partida para Substâncias Medicamentosas Semissintéticas.....	11
5.1.3. Seleção dos Materiais de Partida e de Origem para Substâncias Medicamentosas	

Biotechológicas/ Biológicas	11
5.2. Submissão de Informações para Material de Partida ou Material de Origem	11
5.2.1. Justificativa da Seleção do Material de Partida para Substâncias Medicamentosas Sintéticas	12
5.2.2. Justificativa da Seleção de Material de Partida para Substâncias Medicamentosas Semissintéticas	12
5.2.3. Qualificação de Material de Origem ou Material de Partida para Substâncias Medicamentosas Biotecnológicas/ Biológicas	12
6. Estratégia de Controle	12
6.1. Princípios Gerais	12
6.1.1. Abordagens para Desenvolver uma Estratégia de Controle	13
6.1.2. Considerações no Desenvolvimento de um Estratégia de Controle	13
6.2. Submissão das Informações sobre Estratégia de Controle	14
7. Validação/ Avaliação do Processo	14
7.1. Princípios Gerais	14
7.2. Princípios Específicos para Substância Medicamentosa Biotecnológica/ Biológica ...	15
8. Submissão do Desenvolvimento do Processo de Fabricação e Informações Relacionadas no Formato do Documento Técnico Comum (CTD)	15
8.1. Gerenciamento do Risco à Qualidade e Desenvolvimento do Processo	16
8.2. Atributos Críticos de Qualidade (CQAs)	16
8.3. Espaço de Planejamento	16
8.4. Estratégia de Controle	16
9. Gerenciamento do Ciclo de Vida	16
10. Exemplos Ilustrativos	17
10.1. Exemplo 1: Ligando Atributos de Material e Parâmetros de Processo com CQAs de Substância Medicamentosa – Entidade Química	17
<i>R₁</i> 18	
<i>R₁</i> 18	
Degradação por Hidrólise no Refluxo	19
10.2. Exemplo 2: Uso do Gerenciamento do Risco à Qualidade em Suporte ao Gerenciamento do Ciclo de Vida dos Parâmetros do Processo	21
10.3. Exemplo 3: Apresentação de um Espaço de Planejamento para uma Unidade de Operação de Substância Medicamentosa Biotecnológica	22
10.4. Exemplo 4: Selecionando um Material de Partida Adequado	23
<i>R₁</i> 23	
<i>R₁</i> 23	

10.5. Exemplo 5: Resumo dos Elementos de Controle para selecionar CQAs	24
11. Glossário.....	28

DESENVOLVIMENTO E FABRICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS (ENTIDADES QUÍMICAS E ENTIDADES BIOTECNOLÓGICAS/ BIOLÓGICAS)

Q11

1. Introdução

Este guia descreve as abordagens para desenvolver e entender o processo de fabricação da substância medicamentosa e também fornece orientações sobre quais informações devem ser fornecidas no Módulo 3 do Documento Técnico Comum (CTD) Seções 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 (Guia M4Q do ICH). Aborda os aspectos do desenvolvimento e da fabricação que pertencem à substância medicamentosa, incluindo a presença de etapas projetadas para reduzir impurezas. Além disso, o Guia Q11 do ICH fornece esclarecimento adicional sobre os princípios e conceitos descritos no Guia do ICH sobre Desenvolvimento Farmacêutico (Q8), Gestão do Risco à Qualidade (Q9) e Sistema de Qualidade Farmacêutica (Q10), uma vez que pertencem ao desenvolvimento e produção da substância medicamentosa.

Uma empresa pode escolher seguir abordagens diferentes no desenvolvimento de uma substância medicamentosa. Para o objetivo deste guia, os termos “tradicional” e “intensificada” são usados para diferenciar as duas possíveis abordagens. Em uma abordagem tradicional, os pontos de definição e as faixas de operação para os parâmetros do processo são definidos e a estratégia de controle da substância medicamentosa é tipicamente baseada na demonstração da reprodutibilidade do processo e teste para preencher os critérios de aceitação estabelecidos. Em uma abordagem intensificada, o gerenciamento de risco e o conhecimento científico são usados mais extensivamente para identificar e entender os parâmetros do processo e as operações unitárias que impactam os atributos críticos de qualidade (CQAs), bem como desenvolver estratégias de controle aplicáveis ao longo do ciclo de vida da substância medicamentosa que pode incluir o estabelecimento de “*design space(s)*” (espaços de planejamento). Como discutido no Guia Q8 do ICH para medicamento, um maior entendimento da substância medicamentosa e seu processo de fabricação pode criar a base para abordagens regulatórias mais flexíveis. O grau de flexibilidade regulatória é geralmente baseado no nível de conhecimento científico relevante fornecido na petição de registro.

As abordagens tradicional e intensificada não são mutuamente exclusivas. Uma empresa pode usar uma abordagem tradicional ou uma abordagem intensificada para o desenvolvimento da substância medicamentosa ou de uma combinação de ambas.

2. Escopo

Este guia é aplicável a substâncias medicamentosas, conforme definido nas seções de Escopo dos Guias Q6A e Q6B do ICH, mas também poderia ser adequado para outros tipos de produtos após consulta com as autoridades regulatórias adequadas. É particularmente relevante para o preparo e organização dos conteúdos das Seções 3.2.S.2.2 – 3.2.S.2.6 do Módulo 3 do Documento Técnico Comum (Guia M4Q do ICH). O guia não se aplica a conteúdos de submissões durante os estágios de pesquisa clínica do desenvolvimento do medicamento. Entretanto, os princípios do desenvolvimento apresentados neste guia são importantes para serem considerados durante os estágios de investigação.

As exigências regionais para alterações pós-registro não são cobertas por este guia.

3. Desenvolvimento do Processo de Fabricação

3.1. Princípios Gerais

O objetivo do desenvolvimento do processo de fabricação para a substância medicamentosa é estabelecer um processo de fabricação comercial capaz de produzir de forma consistente a substância medicamentosa da qualidade pretendida.

3.1.1. Relação da Qualidade da Substância Medicamentosa com o Medicamento

A qualidade pretendida da substância medicamentosa deve ser determinada por meio da consideração do seu uso no medicamento, bem como a partir do conhecimento e entendimento das suas propriedades ou características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas, que podem influenciar o desenvolvimento do medicamento (por exemplo, a solubilidade da substância medicamentosa pode afetar a escolha da forma farmacêutica). O Perfil de Qualidade do Produto Alvo (QTPP), CQAs potenciais do medicamento (conforme definido no Guia Q8 do ICH) e experiência prévia de produtos relacionados podem ajudar a identificar CQAs em potencial da substância medicamentosa. O conhecimento e entendimento dos CQAs podem evoluir durante o desenvolvimento.

3.1.2. Instrumentos de Desenvolvimento do Processo

A Gestão do Risco à Qualidade (QRM, como descrito no Guia Q9 do ICH) pode ser usado em várias atividades, incluindo avaliação das opções para o planejamento do processo de fabricação, avaliação dos atributos de qualidade e parâmetros do processo de fabricação e aumento da garantia de produzir rotineiramente lotes com a qualidade pretendida. As avaliações de risco podem ser realizadas precocemente nos processos de desenvolvimento e repetidas conforme mais conhecimento e entendimento se tornam disponíveis. Podem ser usadas ferramentas de gerenciamento de risco formais ou informais, como ferramentas ou procedimentos internos reconhecidos.

A Gestão do conhecimento (como descrito no Guia Q10 do ICH) também pode facilitar o desenvolvimento do processo de fabricação. Nesse contexto, fontes de informações em potencial podem incluir conhecimento prévio e estudos de desenvolvimento. O conhecimento prévio pode incluir princípios estabelecidos biológicos, químicos e de engenharia e experiência aplicada de fabricação. Os dados derivados do conhecimento prévio relevante, incluindo fabricação de plataforma (ver Glossário) podem ser alavancados para corroborar o desenvolvimento do processo comercial e acelerar o entendimento científico.

3.1.3. Abordagens para o Desenvolvimento

O Guia Q8 do ICH reconhece que “Estratégias para o desenvolvimento do produto variam de empresa para empresa e de produto para produto. A abordagem e a extensão do desenvolvimento também podem variar e devem ser descritas na petição.” Esses conceitos aplicam-se igualmente ao desenvolvimento do processo de fabricação da substância medicamentosa. Um solicitante pode decidir por uma abordagem tradicional ou abordagem intensificada para o desenvolvimento da substância medicamentosa ou uma combinação de ambos.

O desenvolvimento do processo de fabricação deve incluir, no mínimo, os seguintes elementos:

- Identificação de CQAs em potencial associados à substância medicamentosa para que as características com impacto sobre a qualidade do medicamento possam ser estudadas e controladas;
- Definição de um processo de fabricação adequado;
- Definição de uma estratégia de controle para assegurar o desempenho do processo e a qualidade da substância medicamentosa.

Uma abordagem intensificada para o desenvolvimento do processo de fabricação incluiria adicionalmente os seguintes elementos:

- Uma abordagem sistemática para avaliação, entendimento e refinamento do processo de fabricação, incluindo;
 - Identificação, por meio de, por exemplo, conhecimento prévio, experimentação e avaliação de risco, atributos do material (por exemplo, matéria-prima, materiais de início, reagentes,

solventes, auxílio durante o processo, intermediários) e parâmetros do processo que possam ter um efeito sobre os CQAs da substância medicamentosa;

- Determinação das relações funcionais que relacionam os atributos do material e os parâmetros do processo com os CQAs da substância medicamentosa;
- Utilizar a abordagem intensificada em combinação com o QRM para estabelecer uma estratégia de controle adequada que pode, por exemplo, incluir uma proposta para um **“design space” (espaço de planejamento)**.

O aumento do conhecimento e entendimento obtido de uma abordagem intensificada poderia facilitar a melhora contínua e a inovação durante todo o ciclo de vida do produto (consulte o Guia Q10 do ICH).

3.1.4. Atributos Críticos de Qualidade da Substância Medicamentosa

Um CQA é uma propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição adequado para assegurar a qualidade desejada do produto. CQAs potenciais da substância medicamentosa são usados para guiar o processo de desenvolvimento. A lista de CQAs potenciais pode ser modificada conforme aumenta o conhecimento sobre a substância medicamentosa e o entendimento do processo.

Os CQAs da substância medicamentosa incluem tipicamente aquelas propriedades ou características que afetam a identidade, pureza, atividade biológica e estabilidade. Quando as propriedades físicas são importantes com relação à produção ou desempenho do medicamento, estas podem ser denominadas como CQAs. No caso de produtos biotecnológicos/ biológicos, a maioria dos CQAs do medicamento é associada à substância medicamentosa e, assim, os CQAs são um resultado direto do planejamento da substância medicamentosa ou do seu processo de fabricação.

As impurezas são uma classe importante de CQAs em potencial da substância medicamentosa devido ao seu impacto potencial na segurança do medicamento. Para entidades químicas, as impurezas podem incluir impurezas orgânicas (incluindo impurezas potencialmente mutagênicas), impurezas inorgânicas, por exemplo, resíduos metais e solventes residuais (consulte os guias Q3A e Q3C do ICH). Para produtos biotecnológicos/ biológicos, as impurezas podem ser relacionadas ao processo ou ao produto (consulte o guia Q6B do ICH). As impurezas relacionadas com o processo incluem: impurezas derivadas do substrato celular (por exemplo, proteínas da célula hospedeira (HCP) e DNA); impurezas derivadas da cultura de células (por exemplo, componentes do meio); e impurezas derivadas posteriormente (por exemplo, lixiviáveis da coluna). A determinação de CQAs para produtos biotecnológicos/ biológicos também deve incluir consideração sobre os contaminantes, conforme definido no Guia Q6B, incluindo todos os materiais introduzidos acidentalmente, não destinados para ser parte do processo de fabricação (por exemplo, contaminação acidental por vírus, bactéria ou micoplasma).

A identificação de CQAs para produtos complexos pode ser desafiadora. Produtos biotecnológicos/ biológicos, por exemplo, possuem tipicamente um grande número de atributos de qualidade que poderia não ser possível avaliar completamente o impacto sobre a segurança e a eficácia de cada um. As avaliações de risco podem ser realizadas para classificar ou priorizar os atributos de qualidade. O conhecimento prévio pode ser usado no início do desenvolvimento e as avaliações podem ser repetidamente atualizadas com os dados do desenvolvimento (incluindo dados de estudos não clínicos e clínicos) durante o ciclo de vida. O conhecimento referente ao mecanismo de ação e caracterização biológica, tais como de estudos avaliando as relações de estrutura-função, pode contribuir para a avaliação de risco para alguns atributos do produto.

3.1.5. Relacionando os Atributos do Material e Parâmetros do Processo com CQAs da Substância Medicamentosa

O programa de desenvolvimento do processo de fabricação deve identificar quais atributos materiais (por exemplo, matéria-prima, materiais de início, reagentes, solventes, auxiliares de processo, intermediários) e parâmetros do processo devem ser controlados. A avaliação de risco pode ajudar a identificar os atributos materiais e parâmetros do processo com o potencial para ter um efeito nos CQAs

da substância medicamentosa. Aqueles atributos do material e parâmetros do processo que são constatados como sendo importantes para a qualidade da substância medicamentosa devem ser abordados pela estratégia de controle.

A avaliação de risco usada para auxiliar a definir os elementos da estratégia de controle que se referem a materiais a montante da substância medicamentosa pode incluir uma avaliação da capacidade do processo de fabricação, detectabilidade do atributo e gravidade do impacto conforme se relaciona com a qualidade da substância medicamentosa. Por exemplo, ao avaliar a ligação entre uma impureza em uma matéria-prima ou intermediário e CQAs da substância medicamentosa, a capacidade do processo de fabricação da substância medicamentosa de remover aquela impureza ou seus derivados deve ser considerada na avaliação. O risco associado a impurezas pode normalmente ser controlado por especificações da matéria-prima/ intermediários e/ ou pela capacidade de purificação robusta em etapas a jusante. A avaliação de risco também pode identificar CQAs para os quais há limitações inerentes na detectabilidade na substância medicamentosa (por exemplo, segurança viral). Nesses casos, tais CQAs devem ser controlados em um ponto adequado a montante do processo.

Para o desenvolvimento da entidade química, um foco principal é o conhecimento e controle de impurezas. É importante entender a formação, o destino (se a impureza reage e altera sua estrutura química) e o expurgo (se a impureza é removida via cristalização, extração etc.) bem como sua relação com as impurezas resultantes que acabam na substância medicamentosa como CQAs. O processo deve ser avaliado para estabelecer os controles adequados para impurezas conforme progridem por meio de múltiplas operações de processo.

Ao usar uma abordagem tradicional, as especificações de material e faixas de parâmetro de processo podem ser baseadas principalmente no histórico do processo de lote e experimentos univariados. Uma abordagem intensificada pode levar a um entendimento mais completo da relação de atributos do material e parâmetros de processo para CQAs e o efeito das interações. O Exemplo 1 (consulte Seção 10.1) ilustra o desenvolvimento dos parâmetros de processo usando conhecimento prévio e primeiros princípios de química.

A avaliação de risco pode ser usada durante o desenvolvimento para identificar aquelas partes do processo de fabricação prováveis de impactar CQAs em potencial. Avaliações de risco adicionais podem ser usadas para focar o trabalho de desenvolvimento em áreas em que é necessário um melhor entendimento da relação entre o processo e a qualidade. Ao usar uma abordagem intensificada, a determinação das especificações adequadas de materiais e as faixas de parâmetro de processo pode seguir uma sequência, como a mostrada abaixo:

- Identificação de fontes potenciais da variabilidade do processo;
- Identificação dos atributos do material e parâmetros do processo prováveis de ter o maior impacto na qualidade da substância medicamentosa. Isso pode ser baseado no conhecimento prévio e nas ferramentas de avaliação de risco;
- Estudos de planejamento e realização (por exemplo, avaliações mecanicistas e/ ou cinéticas, planejamento multivariado dos experimentos, simulações, modelagem) para identificar e confirmar as ligações e relações dos atributos do material e parâmetros do processo com os CQAs da substância medicamentosa;
- Análise e avaliação dos dados para estabelecer faixas adequadas, incluindo o estabelecimento de um “espaço de planejamento”, se desejado.

Modelos em pequena escala podem ser desenvolvidos e usados para dar suporte a estudos de desenvolvimento do processo. O desenvolvimento de um modelo deve considerar os efeitos da escala e representar o processo comercial proposto. Um modelo cientificamente justificado pode possibilitar uma predição da qualidade e pode ser usado para dar suporte à extrapolação das condições de operação entre escalas múltiplas e equipamentos.

3.1.6. Espaço de Planejamento

O espaço de planejamento é a combinação multidimensional e interação das variáveis de entrada (por

exemplo, atributos do material) e parâmetros de processo que demonstraram fornecer garantia da qualidade. Trabalhar dentro do espaço de planejamento não é considerado uma alteração. O movimento para fora do espaço de planejamento é considerado uma alteração e normalmente iniciaria um processo de alteração pós-registro. O espaço de planejamento é proposto pelo solicitante e é sujeito a avaliação e aprovação regulatória (Guia Q8 do ICH).

As considerações para o espaço de planejamento abordadas no guia Q8 do ICH para uma abordagem intensificada do desenvolvimento do medicamento são aplicáveis à substância medicamentosa. A capacidade de avaliar com precisão a significância e o efeito da variabilidade dos atributos do material e parâmetros do processo nos CQAs da substância medicamentosa e, assim, os limites de um espaço de planejamento, depende da extensão do processo e do entendimento do produto.

O espaço de planejamento pode ser desenvolvido com base em uma combinação de conhecimento prévio, primeiros princípios e/ ou entendimento empírico do processo. Os modelos (por exemplo, qualitativo, quantitativo) podem ser usados para corroborar os espaços de planejamento entre as múltiplas escalas e equipamentos.

Um espaço de planejamento poderia ser determinado por unidade de operação (por exemplo, reação, cristalização, destilação, purificação) ou uma combinação de unidades de operações selecionadas. As unidades de operações incluídas em tal espaço de planejamento devem ser selecionadas geralmente com base no seu impacto sobre os CQAs e não precisam ser necessariamente sequenciais. As relações entre as etapas do processo devem ser avaliadas de forma que, por exemplo, a geração cumulativa e a remoção de impurezas sejam controladas. Um espaço de planejamento que abrange múltiplas unidades de operações pode fornecer mais flexibilidade operacional.

O desenvolvimento e a aprovação de um espaço de planejamento para algumas substâncias medicamentosas biotecnológicas/ biológicas podem ser desafiadores devido a fatores incluindo variabilidade do processo e complexidade da substância medicamentosa (por exemplo, modificações pós-translacionais). Esses fatores podem afetar o risco residual (por exemplo, potencial para alterações inesperadas para CQAs com base nas incertezas associadas com a sensibilidade da escala), que permanecem após a aprovação do espaço de planejamento. Dependendo do nível do risco residual, pode ser adequado que um solicitante forneça propostas sobre como movimentos dentro de um espaço de planejamento serão gerenciados após a aprovação. Tais propostas devem indicar como o conhecimento do processo, a estratégia de controle e os métodos de caracterização podem ser empregados para avaliar a qualidade do produto após o movimento dentro do espaço de planejamento aprovado.

3.2. Submissão de Informações sobre o Desenvolvimento do Processo de Fabricação

As informações fornecidas sobre o desenvolvimento do processo de fabricação da substância medicamentosa (principalmente na Seção 3.2.S.2.6 da solicitação) devem identificar alterações significativas durante o desenvolvimento do processo, associar lotes relevantes da substância medicamentosa com o estágio de desenvolvimento do processo de fabricação usado para prepará-los e explicar como o conhecimento prévio, avaliações de risco e outros estudos (por exemplo, experimental, de modelagem, simulações) foram usados para estabelecer aspectos importantes do processo de fabricação e estratégia de controle. As informações sobre o desenvolvimento do processo devem ser logicamente organizadas e fáceis de entender. Os fabricantes podem apresentar as informações sobre o desenvolvimento do processo de diversas formas diferentes, mas algumas recomendações específicas são fornecidas abaixo para consideração.

3.2.1. Resumo Geral do Desenvolvimento do Processo

Recomenda-se que a seção de desenvolvimento do processo de fabricação comece com um resumo narrativo descrevendo marcos importantes no desenvolvimento do processo e explicando como são associados para assegurar que seja alcançada a qualidade pretendida da substância medicamentosa. Os seguintes itens devem ser incluídos no resumo:

- Lista de CQAs da substância medicamentosa;

- Breve descrição das etapas na evolução do processo de fabricação e alterações relevantes na estratégia de controle;
- Breve descrição dos atributos do material e parâmetros dos processos identificados como impactando os CQAs da substância medicamentosa;
- Breve descrição do desenvolvimento de quaisquer espaços de planejamento.

Após o resumo geral do desenvolvimento do processo, a seção de desenvolvimento do processo de fabricação deve incluir informações mais abrangentes, conforme recomendado abaixo.

3.2.2. CQAs da Substância Medicamentosa

Os CQAs da substância medicamentosa devem ser listados e deve ser fornecida a justificativa para designação dessas propriedades ou características como CQAs. Em alguns casos, poderia ser adequado explicar o motivo de outras propriedades ou características que poderiam ser consideradas como CQAs em potencial não serem incluídas na lista de CQAs. As ligações ou referências devem ser fornecidas para informações submetidas em outro local na submissão (por exemplo, 3.2.S.3.1, Elucidação da Estrutura e Outras Características) que corroboram a designação dessas propriedades ou características como CQAs. Alguma discussão sobre CQAs da substância medicamentosa conforme se relacionam com os CQAs do medicamento pode ser adequada na seção de desenvolvimento farmacêutico do dossiê (por exemplo, 3.2.P.2.1 Componentes do Medicamento).

3.2.3. Histórico do Processo de Fabricação

Devem ser fornecidas uma descrição e uma discussão quanto às alterações significativas realizadas no processo de fabricação ou local de fabricação dos lotes da substância medicamentosa usados em suporte à submissão regulatória (por exemplo, aqueles usados em estudos não-clínicos e clínicos ou estudos de estabilidade em suporte à submissão regulatória) e, se disponíveis, lotes de produção em escala. Geralmente, a descrição deve seguir uma sequência cronológica finalizando com o processo comercial proposto. As informações do lote (tamanho ou escala do lote, local e data de fabricação, via e processo usados e objetivo pretendido [por exemplo, em um estudo específico de toxicologia ou clínico]) e dados suporte obtidos de teste analítico comparativo nos lotes relevantes da substância medicamentosa devem ser fornecidos ou referenciados (por exemplo, Análise de Lote, Seção 3.2.S.4.4).

Para substâncias medicamentosas biotecnológicas/ biológicas, o motivo de cada alteração significativa deve ser explicado juntamente com uma avaliação do seu potencial de causar impacto na qualidade da substância medicamentosa (e/ ou intermediário, se adequado). A seção de histórico do processo de fabricação deve incluir uma discussão de comparabilidade durante o desenvolvimento como descrito no guia Q5E do ICH. Deve ser incluída uma discussão sobre os dados, incluindo uma justificativa para a seleção dos testes e avaliação dos resultados. O teste usado para avaliar o impacto das alterações de fabricação da substância medicamentosa e medicamento correspondente também pode incluir estudos não-clínicos e clínicos. Deve ser incluída uma referência cruzada com a localização desses estudos em outros módulos da submissão.

3.2.4. Estudos de Desenvolvimento de Fabricação

Os estudos e as avaliações de risco usados para estabelecer aspectos importantes do processo de fabricação comercial e estratégia de controle citados na solicitação devem ser listados (por exemplo, em tabela). Deve ser fornecido o objetivo ou o uso final de cada estudo ou avaliação de risco citado.

Cada estudo ou avaliação de risco citado deve ser resumido com um nível de detalhe suficiente para levar a um entendimento do objetivo do estudo, os dados coletados, como foram analisados, as conclusões obtidas e o impacto do estudo no processo de fabricação ou desenvolvimento adicional do processo de fabricação. Os parâmetros em particular e as variações estudadas devem ser descritos e discutidos em relação às condições operacionais propostas ou ao espaço de planejamento para o processo de fabricação comercial (como descrito no 3.2.S.2.2). As ferramentas de avaliação de risco e os

resultados de estudo nos quais se baseia um espaço de planejamento devem ser descritos adequadamente. O Exemplo 2 (ver Seção 10.2) mostra uma possível ferramenta de comunicação para um espaço de planejamento. Quando o desenvolvimento se referir a um conhecimento prévio específico, devem ser fornecidas as informações e os dados relevantes e, quando adequado, deve ser justificada a relevância para a substância medicamentosa em particular.

Os modelos em pequena escala usados para corroborar o desenvolvimento do processo de fabricação comercial devem ser descritos.

4. Descrição do Processo de Fabricação e Controles de Processo

A descrição do processo de fabricação da substância medicamentosa representa o comprometimento do solicitante para a produção da substância medicamentosa. As informações devem ser fornecidas para descrever adequadamente o processo de fabricação e os controles de processo (consulte o guia M4Q do ICH, 3.2.S.2.2).

A descrição do processo de fabricação deve ser fornecida na forma de um fluxograma e narrativa de procedimento sequencial. Os controles em processo para cada etapa ou fase do processo devem ser indicados na descrição. Os fatores de escalonamento devem ser incluídos para as etapas de fabricação destinadas a abranger múltiplas escalas operacionais quando a etapa do processo for dependente da escala. Qualquer espaço de planejamento no processo de fabricação deve ser incluído como parte da descrição do processo de fabricação. O Exemplo 3 (ver Seção 10.3) fornece um exemplo da apresentação de um espaço de planejamento para um produto biotecnológico.

Muitos produtos biotecnológicos/ biológicos apresentam processos a montante complexos e usam divisão e agrupamento para criar um lote da substância medicamentosa. Deve ser fornecida uma explicação de como os lotes da substância medicamentosa são definidos pelo fabricante (por exemplo, divisão e agrupamento das extrações ou intermediários). Devem ser incluídos detalhes do tamanho ou escala do lote e da numeração do lote.

5. Seleção dos Materiais de Partida e de Materiais de Origem

5.1. Princípios Gerais

5.1.1. Seleção dos Materiais de Partida para Substâncias Medicamentosas Sintéticas

Os seguintes princípios gerais devem ser considerados ao determinar onde o processo de fabricação da substância medicamentosa começa (ou seja, na seleção dos materiais de partida).

- Em geral, alterações nos atributos do material ou condições operacionais que ocorrem próximas do início do processo de fabricação têm potencial menor de impactar a qualidade da substância medicamentosa;
 - A relação entre o risco e o número de etapas a partir do final do processo de fabricação é resultante de dois fatores, um referente às propriedades físicas da substância medicamentosa e o outro referente à formação, destino e expurgo de impurezas. As propriedades físicas de uma substância medicamentosa são determinadas durante a etapa final de cristalização e operações subsequentes (por exemplo, trituração, micronização), todas as quais ocorrendo no final do processo de fabricação. As impurezas introduzidas ou criadas no início do processo de fabricação tipicamente têm mais oportunidades de serem removidas nas operações de purificação (por exemplo, lavagem, cristalização de intermediários isolados) do que impurezas geradas tardiamente no processo de fabricação e são, portanto, menos prováveis de serem carregadas para dentro da substância medicamentosa. No entanto, em alguns casos (por exemplo, quando peptídeos ou oligonucleotídeos são sintetizados em um suporte sólido), há uma relação mais limitada entre o risco e o número de etapas do final do processo de fabricação;
- As autoridades reguladoras avaliam se os controles sobre a substância medicamentosa e do seu

processo de fabricação podem ser considerados adequados, incluindo se há controles apropriados para impurezas. Para realizar esta avaliação, deve ser descrito o suficiente do processo de fabricação da substância medicamentosa na solicitação para as autoridades reguladoras para entender como as impurezas são formadas no processo, como as alterações no processo poderiam afetar a formação, destino e expurgo das impurezas e por que a estratégia de controle proposta é adequada para o processo de fabricação da substância medicamentosa. Isso tipicamente incluirá uma descrição de múltiplas etapas de transformação química;

- As etapas de fabricação que impactam o perfil de impureza da substância medicamentosa normalmente devem ser incluídas no processo de fabricação descrito na Seção 3.2.S.2.2 da solicitação;
- Cada ramo de um processo convergente de fabricação da substância medicamentosa inicia com um ou mais materiais de partida. As disposições sobre Boas Práticas de Fabricação (BPF) descritas no Guia Q7 do ICH se aplicam para cada ramo, começando com o primeiro uso de um material de partida. A realização das etapas de fabricação observando as BPF, juntamente com uma estratégia de controle adequada, fornece a garantia da qualidade da substância medicamentosa;
- Um material de partida deve ser uma substância com estrutura e propriedades químicas definidas. Intermediários não isolados geralmente não são considerados materiais de partida adequados;
- Um material de partida é incorporado como fragmento estrutural significativo na estrutura da substância medicamentosa. “Fragmento estrutural significativo” nesse contexto é destinado a distinguir materiais de partida de reagentes, solventes ou outras matérias-primas. Substâncias químicas comumente disponíveis usadas para criar sais, ésteres ou outros derivados simples devem ser consideradas reagentes.

Todos os princípios gerais acima devem ser considerados na seleção dos Materiais de Partida, em vez de aplicar rigorosamente cada princípio geral no isolamento (ver Exemplo 4, Seção 10.4).

5.1.2. Seleção dos Materiais de Partida para Substâncias Medicamentosas Semissintéticas

Para fins deste guia, uma substância medicamentosa semissintética é uma na qual os componentes estruturais foram introduzidos por uma combinação de síntese química e elementos de origem biológica (por exemplo, obtidos da fermentação ou por extração de material botânico). Em alguns casos, poderia ser adequado para o solicitante descrever o processo de fabricação iniciando do material de origem (microrganismo ou material botânico). No entanto, se puder ser demonstrado que um dos intermediários isolados no processo sintético cumpre com os princípios descritos acima para a seleção de materiais de partida para substâncias medicamentosas sintéticas, aquele intermediário isolado pode ser proposto como o material de partida. O solicitante deve avaliar especificamente se é possível caracterizar analiticamente o material de partida proposto, incluindo seu perfil de impureza, e se o material de fermentação ou botânico e o processo de extração impactam o perfil de impureza da substância medicamentosa. Os riscos de contaminação microbiana ou de outra natureza também devem ser abordados.

5.1.3. Seleção dos Materiais de Partida e de Origem para Substâncias Medicamentosas Biotecnológicas/ Biológicas

Os bancos de células são o ponto de início para a fabricação de substância medicamentosa biotecnológica e de algumas substâncias medicamentosas biológicas. Em algumas regiões, são referidos como materiais de origem; em outras, materiais de partida. As orientações estão descritas nos guias Q5A, Q5B e Q5D do ICH.

5.2. Submissão de Informações para Material de Partida ou Material de Origem

Os solicitantes devem identificar todos os materiais de partida ou materiais de origem propostos e

fornecer especificações adequadas. Os materiais de partida propostos para substâncias medicamentosas sintéticas e semissintéticas devem ser justificados.

5.2.1. Justificativa da Seleção do Material de Partida para Substâncias Medicamentosas Sintéticas

O solicitante deve fornecer uma justificativa para como cada material de partida proposto é adequado em vista dos princípios gerais para a seleção dos materiais de partida descritos acima na Seção 5.1.1. Pode incluir informações sobre:

- A capacidade dos procedimentos analíticos de detectar impurezas no material de partida;
- O destino e expurgo dessas impurezas e seus derivados em etapas subsequentes do processamento;
- Como a especificação proposta para cada material de partida contribuirá para a estratégia de controle.

O solicitante deve fornecer, como parte da justificativa, um fluxograma descrevendo a(s) via(s) sintética(s) atual(is) para a fabricação da substância medicamentosa, com os materiais de partida propostos claramente indicados. As alterações na especificação do material de partida e na via de síntese desde o material de partida até a substância medicamentosa final são sujeitas a exigências regionais de alteração pós-registro. Além disso, as exigências regionais referentes aos fornecedores do material de partida também podem ser aplicáveis.

Um solicitante geralmente não precisa justificar o uso de um produto químico comercialmente disponível como material de partida. Um produto químico comercialmente disponível é geralmente aquele vendido como uma mercadoria em um mercado não farmacêutico pré-existente além do seu uso proposto como material de partida. Os produtos químicos produzidos por sínteses personalizadas não são considerados como sendo comercialmente disponíveis. Se um produto químico de uma síntese personalizada for proposto como material de partida, deve ser justificado em conformidade com os princípios gerais para a seleção de materiais de partida descritos acima na Seção 5.1.1.

Em algumas situações, etapas adicionais de purificação pelo fabricante da substância medicamentosa podem ser solicitadas para assegurar a qualidade consistente de um material de partida comercialmente disponível. Nessas situações, as etapas adicionais de purificação devem ser incluídas como parte da descrição do processo de fabricação da substância medicamentosa. As especificações devem ser fornecidas normalmente tanto para os materiais de partida de entrada como para os purificados.

5.2.2. Justificativa da Seleção de Material de Partida para Substâncias Medicamentosas Semissintéticas

Se um intermediário isolado for proposto como o material de partida para uma substância medicamentosa semissintética, o solicitante deve fornecer uma justificativa que explique como o material de partida proposto cumpre os princípios gerais para a seleção dos materiais de partida descritos na Seção 5.1.1. De outra forma, o solicitante deve descrever o processo de fabricação iniciando do microrganismo ou material botânico, conforme apropriado, e esses materiais devem ser qualificados.

5.2.3. Qualificação de Material de Origem ou Material de Partida para Substâncias Medicamentosas Biotecnológicas/ Biológicas

As diretrizes estão descritas nos guias Q5A, Q5B e Q5D do ICH.

6. Estratégia de Controle

6.1. Princípios Gerais

Uma estratégia de controle é um conjunto de controles planejados, derivados do entendimento atual do produto e do processo, que assegure o desempenho do processo e a qualidade do produto (Guia Q10 do ICH). Todo processo de fabricação de substância medicamentosa, seja desenvolvido por uma abordagem tradicional ou intensificada (ou alguma combinação dessas) tem uma estratégia de controle associada.

Uma estratégia de controle pode incluir os seguintes itens, entre outros:

- Controles dos atributos de material (incluindo matérias-primas, materiais de partida, intermediários, reagentes, materiais de embalagem primária para a substância medicamentosa etc.);
- Controles implícitos do planejamento do processo de fabricação (por exemplo, sequência das etapas de purificação [substância medicamentosa biotecnológica/ biológica] ou a ordem da adição de reagentes [entidades químicas]);
- Controles em processo (incluindo testes em processo e parâmetros do processo);
- Controles da substância medicamentosa (por exemplo, teste de liberação).

6.1.1. Abordagens para Desenvolver uma Estratégia de Controle

Uma estratégia de controle pode ser desenvolvida por meio da combinação de abordagens, utilizando a abordagem tradicional para alguns CQAs, etapas ou unidade de operações e uma abordagem mais intensificada para outros.

Em uma abordagem tradicional para o desenvolvimento de um processo de fabricação e estratégia de controle, pontos de ajuste e faixas de operação são tipicamente definidos estritamente com base nos dados observados para assegurar a consistência da fabricação. Mais ênfase é colocada na avaliação dos CQAs na etapa da substância medicamentosa (isto é, teste do produto final). A abordagem tradicional fornece flexibilidade limitada nas faixas de operação para lidar com a variabilidade (por exemplo, em matérias-primas).

Uma abordagem intensificada para o desenvolvimento do processo de fabricação gera um melhor entendimento do processo e do produto do que a abordagem tradicional, para que as fontes de variabilidade possam ser identificadas de uma maneira mais sistemática. Isso permite o desenvolvimento de controles de parâmetros, de atributos e de procedimentos mais significativos e eficientes. A estratégia de controle pode ser desenvolvida por meio de diversas iterações à medida que o nível de entendimento do processo aumenta durante o ciclo de vida do produto. Uma estratégia de controle baseada em uma abordagem intensificada pode oferecer flexibilidade nas faixas de operação dos parâmetros do processo para lidar com a variabilidade (por exemplo, em matérias-primas).

6.1.2. Considerações no Desenvolvimento de um Estratégia de Controle

Uma estratégia de controle deve garantir que cada CQA de substância medicamentosa esteja dentro da faixa, limite ou distribuição apropriada para garantir a qualidade da substância medicamentosa. A especificação da substância medicamentosa é uma parte de uma estratégia de controle total e nem todos os CQAs precisam ser incluídos na especificação da substância medicamentosa. Os CQAs podem ser (1) incluídos na especificação e confirmados por meio do teste da substância medicamentosa final, ou (2) incluídos na especificação e confirmados por meio de controles a montante (por exemplo, como no Teste de Liberação em Tempo Real [RTRT]), ou (3) não incluídos na especificação, mas garantido por meio de controles a montante. Exemplos de controles a montante podem incluir:

- Teste em processo
- Uso de medições dos parâmetros do processo e/ ou atributos do material em processo que são preditivos de um CQA da substância medicamentosa. Em alguns casos, a Tecnologia Analítica do Processo (PAT) pode ser usada para intensificar o controle do processo e manter a qualidade do

resultado.

Independentemente de ser adotada uma abordagem de desenvolvimento de processo tradicional ou aprimorada, o uso de controles a montante deve ser baseado em uma avaliação e no entendimento das fontes de variabilidade de um CQA. Fatores a jusante que possam impactar a qualidade da substância medicamentosa, como mudanças de temperatura, condições oxidativas, luz, conteúdo iônico e cisalhamento, devem ser levados em consideração

Ao desenvolver uma estratégia de controle, um fabricante pode considerar a implementação de controles para um CQA específico em um ou múltiplos locais no processo, dependendo do risco associado ao CQA e da capacidade de controles individuais para detectar um problema em potencial. Por exemplo, com entidades químicas esterilizadas ou substâncias medicamentosas biotecnológicas/ biológicas, existe uma limitação inerente na capacidade de detectar baixos níveis de contaminação bacteriana ou viral. Nesses casos, considera-se que o teste da substância medicamentosa fornece garantia inadequada da qualidade, de modo que controles adicionais (por exemplo, controles de atributo e em processo) são incorporados à estratégia de controle.

A qualidade de cada matéria-prima usada no processo de fabricação deve ser apropriada para seu uso pretendido. As matérias-primas usadas nas operações próximas ao final do processo de fabricação têm um potencial maior de introduzir impurezas na substância medicamentosa do que as matérias-primas usadas a montante. Portanto, os fabricantes devem avaliar se a qualidade desses materiais deve ser mais rigidamente controlada do que os materiais similares utilizados a montante.

6.2. Submissão das Informações sobre Estratégia de Controle

As informações fornecidas sobre estratégia de controle devem incluir descrições detalhadas dos elementos individuais da estratégia de controle e, quando apropriado, um resumo da estratégia geral de controle da substância medicamentosa. O resumo da estratégia de controle geral pode ser apresentado em formato de tabela ou diagrama, para auxiliar a visualização e o entendimento (ver Exemplo 5, Seção 10.5, para exemplo de resumo da estratégia de controle em forma de tabela). Idealmente, o resumo deve explicar como os elementos individuais da estratégia de controle trabalham juntos para garantir a qualidade da substância medicamentosa.

O Guia M4Q do ICH recomenda que os elementos individuais da estratégia de controle relatados em uma petição sejam fornecidos nas seções adequadas de uma submissão, incluindo:

- Descrição do Processo de Fabricação e Controles de Processo (3.2.S.2.2);
- Controle de Materiais (3.2.S.2.3);
- Controles das Etapas Críticas e Intermediários (3.2.S.2.4);
- Controle da Substância Medicamentosa (3.2.S.4);
- Sistema de Fechamento do Recipiente (3.2.S.6).

7. Validação/ Avaliação do Processo

7.1. Princípios Gerais

A validação de processo é a evidência documentada de que o processo, operado dentro dos parâmetros estabelecidos, pode executar de forma eficaz e reproduzível para produzir uma substância medicamentosa ou intermediário que atenda às especificações e atributos de qualidade predeterminados (Guia Q7 do ICH).

A validação de processo pode incluir a coleta e avaliação de dados, desde a etapa de planejamento do processo até a produção, que estabelecem evidências científicas de que um processo é capaz de fornecer consistentemente uma substância medicamentosa de qualidade.

O processo de fabricação da substância medicamentosa deve ser validado antes da distribuição comercial

do produto farmacêutico resultante. Para processos biotecnológicos ou para etapas assépticas de processamento e esterilização de substâncias medicamentosas, os dados fornecidos para apoiar a validação do processo são incluídos como parte da petição de registro (3.2.S.2.5). Para processos de substâncias medicamentosas de entidades químicas não-estéreis, os resultados dos estudos de validação de processos normalmente não são incluídos no dossiê.

Geralmente, a validação do processo inclui a coleta de dados em um número apropriado de lotes de produção (consulte o Guia Q7 do ICH, Seção 12.5). O número de lotes pode depender de vários fatores, incluindo, entre outros: (1) a complexidade do processo que está sendo validado; (2) o nível de variabilidade do processo; e (3) a quantidade de dados experimentais e/ ou conhecimento do processo disponível sobre o processo específico.

Como alternativa à validação tradicional do processo, a verificação contínua do processo (Guia Q8 do ICH) pode ser utilizada em protocolos de validação de processo para a produção comercial inicial e também para alterações no processo de fabricação para a melhoria contínua durante o restante do ciclo de vida do produto.

7.2. Princípios Específicos para Substância Medicamentosa Biotecnológica/ Biológica

Para substâncias medicamentosas biotecnológicas/ biológicas, as informações fornecidas no dossiê em apoio à validação de processos geralmente contêm estudos de validação de processos em escala comercial e estudos em pequena escala. Os lotes de validação de processo devem ser representativos do processo comercial, levando em consideração a definição do lote, conforme detalhado na descrição do processo.

A contribuição dos dados de estudos de pequena escala para o pacote geral de validação dependerá da demonstração de que o modelo de pequena escala é uma representação apropriada da escala comercial proposta. Os dados devem ser fornecidos demonstrando que o modelo é escalável e representativo do processo comercial proposto. A demonstração bem-sucedida da adequação do modelo de pequena escala pode permitir que os fabricantes proponham a validação do processo com dependência reduzida dos testes de lotes em escala comercial. Os dados derivados de lotes em escala comercial devem confirmar os resultados obtidos em estudos de pequena escala usados para gerar dados em suporte à validação do processo. Fundamentos científicos ou referência a diretrizes que não exigem ou excluem especificamente esses estudos podem ser uma justificativa apropriada para a realização de determinados estudos apenas em pequena escala (por exemplo, remoção viral).

Estudos devem ser realizados para demonstrar a capacidade do processo de remover impurezas relacionadas ao produto, impurezas relacionadas ao processo (Guia Q6B do ICH) e contaminantes em potencial (como vírus em processos que utilizam material de origem humana ou animal, consulte o Guia Q5A do ICH). Os estudos realizados para demonstrar a vida útil das colunas de cromatografia podem incluir estudos experimentais realizados em modelos de pequena escala, mas devem ser confirmados durante a produção em escala comercial.

O limite da idade celular *in vitro* para produção comercial deve ser avaliado. Os documentos Q5B e Q5D do ICH fornecem mais orientações para produtos relevantes.

Quando a experiência de fabricação da plataforma é utilizada, a adequação da estratégia de controle deve ser demonstrada e o processo de fabricação da substância medicamentosa deve ser adequadamente validado no momento da submissão da petição de registro. Geralmente, os estudos de validação em escala total devem incluir dados derivados do processo final de fabricação e do(s) local(is) usado(s) para fabricar o produto a ser comercializado.

8. Submissão do Desenvolvimento do Processo de Fabricação e Informações Relacionadas no Formato do Documento Técnico Comum (CTD)

O uso de uma abordagem intensificada para o desenvolvimento de processo resulta na geração de informações para as quais um local no CTD não está definido. As informações sobre o desenvolvimento do processo geralmente devem ser submetidas na Seção 3.2.S.2.6 do CTD. Outras informações

resultantes de estudos de desenvolvimento podem ser acomodadas pelo formato CTD de várias maneiras diferentes e algumas sugestões específicas são fornecidas abaixo. O solicitante deve indicar claramente onde estão localizadas as diferentes informações. Além do que é submetido na petição, determinados tópicos mencionados neste guia (por exemplo, gerenciamento do ciclo de vida, melhoria contínua) são tratados no Sistema de Qualidade Farmacêutica do solicitante (PQS, consulte o Guia Q10 do ICH).

8.1. Gerenciamento do Risco à Qualidade e Desenvolvimento do Processo

O gerenciamento do risco à qualidade pode ser usado em diferentes etapas durante o desenvolvimento do processo e a implementação da fabricação. As avaliações usadas para orientar e justificar decisões de desenvolvimento (por exemplo, avaliação de riscos e relações funcionais que vinculam atributos do material e parâmetros de processo a CQAs de substâncias medicamentosas) podem ser resumidas na Seção 3.2.S.2.6.

8.2. Atributos Críticos de Qualidade (CQAs)

Os CQAs da substância medicamentosa devem ser listados e a justificativa para designar essas propriedades ou características como CQAs deve ser fornecida na seção de desenvolvimento do processo de fabricação da petição (3.2.S.2.6). No entanto, informações detalhadas sobre estudos de caracterização estrutural que dão suporte à designação dessas propriedades ou características como CQAs devem ser fornecidas nas seções apropriadas do formato CTD (por exemplo, 3.2.S.3.1 Elucidação da Estrutura e outras Características, 3.2.S.7 Estabilidade). Alguma discussão sobre os CQAs de substâncias medicamentosas, conforme se relacionam com os CQAs de medicamentos, pode ser apropriada na seção de desenvolvimento farmacêutico da petição (3.2.P.2.1 Componentes do Medicamento).

8.3. Espaço de Planejamento

Como elemento do processo de fabricação proposto, o(s) espaço(s) de planejamento(s) pode(m) ser descrito(s) na seção da petição que inclui a descrição do processo de fabricação e dos controles do processo (3.2.S.2.2). Se apropriado, podem ser fornecidas informações adicionais na seção da petição que aborda os controles de etapas críticas e intermediários (3.2.S.2.4). A seção da petição sobre o desenvolvimento do processo de fabricação (3.2.S.2.6) é o local apropriado para resumir e descrever os estudos de desenvolvimento de processo que fornecem a base para o(s) espaço(s) de planejamento(s). A relação do(s) espaço(s) de planejamento(s) com a estratégia geral de controle pode ser discutida na seção da petição que inclui a justificativa da especificação da substância medicamentosa (3.2.S.4.5).

8.4. Estratégia de Controle

Embora a especificação da substância medicamentosa seja apenas uma parte da estratégia total de controle, a seção da petição que inclui a justificativa da especificação da substância medicamentosa (3.2.S.4.5) é um bom lugar para resumir a estratégia geral de controle da substância medicamentosa. No entanto, informações detalhadas sobre os controles de materiais de entrada, controles de processo e controle de substância medicamentosa ainda devem ser fornecidas nas seções apropriadas no formato CTD (por exemplo, descrição do processo de fabricação e controles de processo [3.2.S.2.2], controle de materiais [3.2.S.2.3], controles de etapas críticas e intermediários [3.2.S.2.4], especificação de substância medicamentosa [3.2.S.4.1]). Uma breve descrição das alterações relevantes na estratégia de controle durante a evolução do processo de fabricação deve ser fornecida na Seção 3.2.S.2.6 da petição.

9. Gerenciamento do Ciclo de Vida

Os elementos do sistema de qualidade e as responsabilidades de gerenciamento descritos no Guia Q10 do ICH têm como objetivo incentivar o uso de abordagens baseadas em ciência e no risco em cada etapa do ciclo de vida, promovendo, assim, a melhoria contínua em todo o ciclo de vida do produto. O

conhecimento do produto e do processo deve ser gerenciado desde o desenvolvimento até a vida comercial do produto, incluindo a descontinuação do produto.

O desenvolvimento e o aprimoramento de um processo de fabricação de uma substância medicamentosa geralmente continuam ao longo de seu ciclo de vida. O desempenho do processo de fabricação, incluindo a eficácia da estratégia de controle, deve ser avaliado periodicamente. O conhecimento adquirido com a fabricação comercial pode ser usado para melhorar ainda mais a compreensão e o desempenho do processo, bem como para ajustar a estratégia de controle para garantir a qualidade da substância medicamentosa. O conhecimento adquirido com outros produtos ou com novas tecnologias inovadoras também pode contribuir para esses objetivos. A melhoria contínua e a validação bem-sucedida do processo ou a verificação contínua do processo exigem uma estratégia de controle apropriada e eficaz.

Deve haver uma abordagem sistemática para gerenciar o conhecimento relacionado à substância medicamentosa e ao seu processo de fabricação ao longo do ciclo de vida. Esse gerenciamento do conhecimento deve incluir, entre outros, atividades de desenvolvimento de processos, atividades de transferência de tecnologia para locais internos e fabricantes contratados, estudos de validação de processos durante o ciclo de vida da substância da substância medicamentosa e atividades de gerenciamento de mudanças. O conhecimento e a compreensão do processo devem ser compartilhados conforme necessário para executar o processo de fabricação e implementar a estratégia de controle nos locais envolvidos na fabricação da substância medicamentosa.

Um solicitante pode incluir na submissão original uma proposta de como as mudanças futuras específicas serão gerenciadas durante o ciclo de vida do produto, incluindo mudanças na estratégia de controle. Como um exemplo de gerenciamento do ciclo de vida dos parâmetros de processo para um produto biotecnológico, consulte o Exemplo 2, Seção 10.2.

Qualquer alteração proposta ao processo de fabricação deve ser avaliada quanto ao impacto sobre a qualidade da substância medicamentosa e, quando apropriado, do medicamento. Essa avaliação deve ser baseada no entendimento científico do processo de fabricação e deve determinar testes apropriados para analisar o impacto da mudança proposta. Para entidades químicas, o teste apropriado para analisar o impacto da mudança proposta pode incluir, entre outros, uma avaliação das novas impurezas atuais e potenciais e uma avaliação das capacidades dos procedimentos de teste para detectar quaisquer novas impurezas. Esse teste deve ser realizado em um ponto apropriado do processo (por exemplo, intermediário ou substância medicamentosa) após a alteração proposta. Para alterações de processo de substâncias medicamentosas biotecnológicas/ biológicas, consulte também o Guia Q5E do ICH.

Todas as alterações devem estar sujeitas a processos internos de gerenciamento de alterações como parte do sistema de qualidade (Guias Q7 e Q10 do ICH). Isso inclui movimentos dentro do espaço de planejamento, que não exigem aprovação pelas autoridades reguladoras regionais.

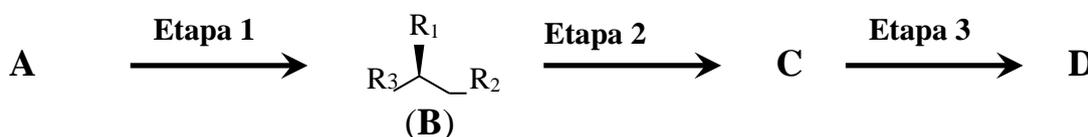
Alterações nas informações submetidas e aprovadas em um dossiê devem ser relatadas às autoridades reguladoras de acordo com os regulamentos e diretrizes regionais.

10. Exemplos Ilustrativos

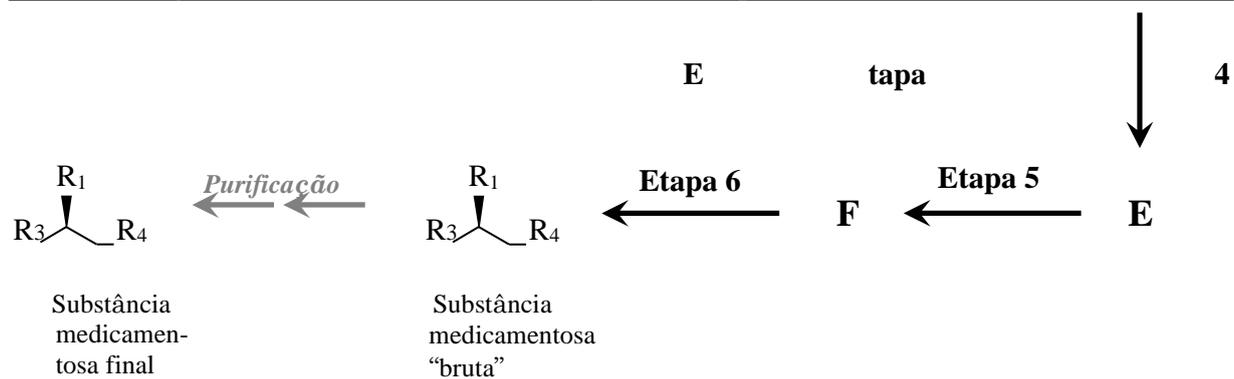
Esses exemplos são fornecidos para fins ilustrativos e apenas sugerem usos em potencial. Este Apêndice não se destina a criar quaisquer novas expectativas além das exigências regulatórias atuais.

10.1. Exemplo 1: Ligando Atributos de Material e Parâmetros de Processo com CQAs de Substância Medicamentosa – Entidade Química

Este exemplo ilustra o desenvolvimento de um espaço de planejamento usando o conhecimento prévio e os primeiros princípios da química. Ele descreve tanto uma abordagem tradicional como intensificada para determinar as faixas de parâmetros que controlam a formação de uma impureza de hidrólise durante a Etapa 5 do seguinte esquema de reação (também usado no Exemplo 4).



Desenvolvimento e Fabricação de Substâncias Medicamentosas
(Entidades Químicas e Entidades Biotecnológicas/ Biológicas)



Após a formação do intermediário **F** na Etapa 5, a mistura é aquecida para refluxo. Durante o refluxo uma impureza é formada por meio da hidrólise do intermediário **F**.

Para os fins deste exemplo simplificado, essa é a única reação do intermediário **F** que ocorre durante esse refluxo. As seguintes premissas foram usadas no planejamento do processo:

- A concentração do intermediário **F** permanece aproximadamente constante;
- A temperatura permanece constante;
- O critério de aceitação para a impureza da hidrólise no Intermediário **F** é 0,30%. (Isso se baseia no CQA da substância medicamentosa e na capacidade demonstrada das etapas subsequentes para eliminar a impureza.);
- A quantidade inicial de água na mistura de refluxo depende da quantidade de água no Intermediário **E**, que pode ser controlada por secagem.

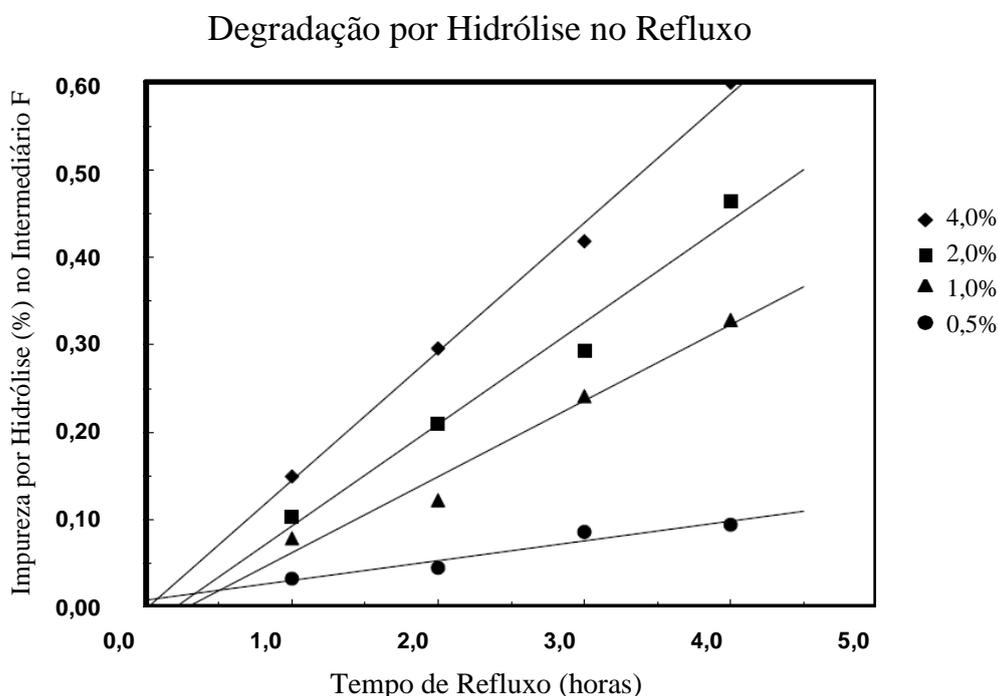
O tempo de refluxo e a concentração de água foram identificados como os parâmetros mais importantes que afetam a hidrólise do intermediário **F**. Outros fatores potenciais foram considerados insignificantes com base no conhecimento prévio e na avaliação de risco.

Esperava-se que a reação seguisse uma cinética de segunda ordem, de acordo com a equação abaixo:

$$\frac{d[\text{hidrólise impureza}]}{dt} = k[\text{H}_2\text{O}][\text{F}]$$

Onde $[\text{F}]$ se refere à concentração do intermediário **F**.

Por meio de experimentação simples, o seguinte gráfico que liga a extensão da hidrólise ao tempo e conteúdo de água do intermediário **E** pode ser gerado:



Abordagem Tradicional:

Em uma abordagem tradicional, essas informações seriam usadas para definir um intervalo aceitável comprovado para % de água e tempo que atenda aos critérios de aceitação para a impureza da hidrólise de 0,30% no intermediário **F**. Isso geralmente é feito definindo um valor alvo e um máximo, como:

- Secar o intermediário **E** a um teor máximo de água de 1,0%;
- Tempo de refluxo desejado de 1 hora e tempo máximo de refluxo de 3 horas.

Abordagem intensificada:

A equação da taxa de 2ª ordem pode ser integrada e resolvida explicitamente (*Chemical Reaction Engineering*, Levenspiel 2ª Edição, 1972)

$$\ln \left(\frac{M - XF}{M(1 - X_F)} \right) = ([H_2O]_0 - [F]_0) kt$$

Onde:

$[F]_0$ Refere-se à concentração inicial do intermediário **F**,

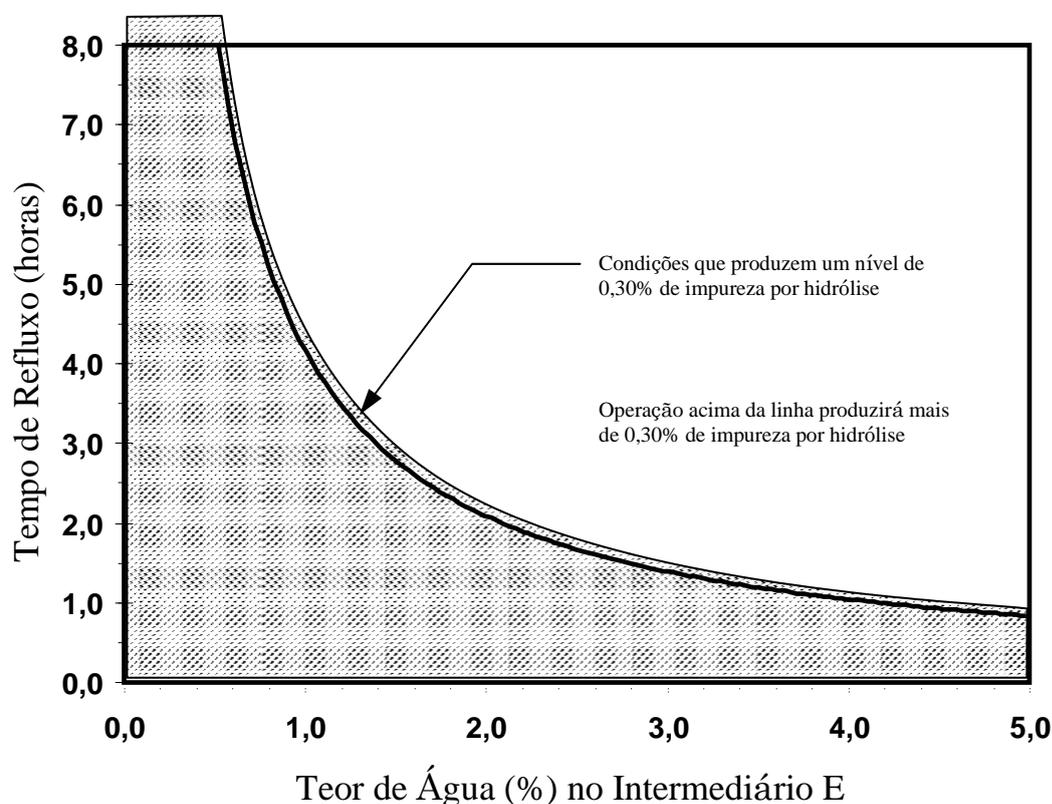
$[H_2O]_0$ Refere-se à concentração inicial do intermediário de água,

$M = [H_2O]_0 [F]_0$ Refere-se à razão da concentração inicial de água com a concentração inicial do intermediário **F**, e

$X_F = [X] [F]_0$ Refere-se à concentração dependente do tempo do degradante por hidrólise do intermediário **F** dividida pela concentração inicial do intermediário **F**.

A resolução dessa equação para o tempo (*t*) permite o cálculo do tempo máximo permitido de refluxo para qualquer combinação do teor inicial de água e do nível alvo para a impureza da hidrólise. (A concentração inicial do intermediário **F** na mistura de refluxo será essencialmente constante de lote para lote.) O gráfico a seguir mostra a combinação de condições necessárias para garantir que a impureza da hidrólise permaneça abaixo de 0,30% no intermediário **F**.

Interdependência do Tempo de Refluxo e Teor de Água na Formação de Impureza por Hidrólise



A área abaixo da linha no gráfico acima poderia ser proposta como o espaço de planejamento.

Resumo:

Apesar de ambas as abordagens, tradicional e intensificada, fornecerem faixas de teor de água e tempo para controlar a formação de impureza por hidrólise, a abordagem intensificada permite maior flexibilidade de fabricação.

10.2. Exemplo 2: Uso do Gerenciamento do Risco à Qualidade em Suporte ao Gerenciamento do Ciclo de Vida dos Parâmetros do Processo

Este exemplo ilustra como os resultados de uma avaliação iterativa do risco à qualidade podem ser usados para comunicar a justificativa da classificação e o gerenciamento futuro proposto de alterações nos parâmetros do processo. Parâmetros relevantes para estabelecer um espaço de planejamento para uma coluna de troca de ânions Q são mostrados neste Histograma de Classificação de Risco. O histograma mostrando a classificação dos parâmetros destina-se apenas a fins ilustrativos e não é abrangente, nem deve ser aplicável a todos os produtos que podem usar cromatografia de troca iônica.

Submissão Inicial

Uma avaliação do risco à qualidade utilizando conhecimento prévio e estudos de desenvolvimento pode ser usada para classificar os parâmetros do processo com base em seu potencial relativo de afetar a qualidade do produto se as faixas de parâmetros forem alteradas. O histograma mostra o impacto potencial sobre a qualidade para futuras alterações nas faixas de parâmetros com base no conhecimento e no entendimento no ato da submissão. Foram conduzidos estudos de desenvolvimento de processos e estudos de interação para estabelecer limites do espaço de planejamento para cada um dos parâmetros de maior risco (parâmetros A-F) que impactam os CQAs. Os parâmetros G, H e I também foram desafiados nos estudos de desenvolvimento e demonstraram não impactar os CQAs nas condições estudadas. Alterações nas faixas desses parâmetros ainda podem levar a riscos residuais (com base em conhecimentos/ incertezas anteriores, incluindo potencial sensibilidade à escala). Os parâmetros J-T foram considerados parâmetros de menor risco com base no conhecimento prévio documentado e, portanto, não se prevê impacto sobre os atributos de qualidade. A classificação dos parâmetros a partir da avaliação do risco à qualidade pode ser usada para se comunicar com os reguladores em relação a uma abordagem de gerenciamento do ciclo de vida para garantir a melhoria contínua ao longo do ciclo de vida do produto.

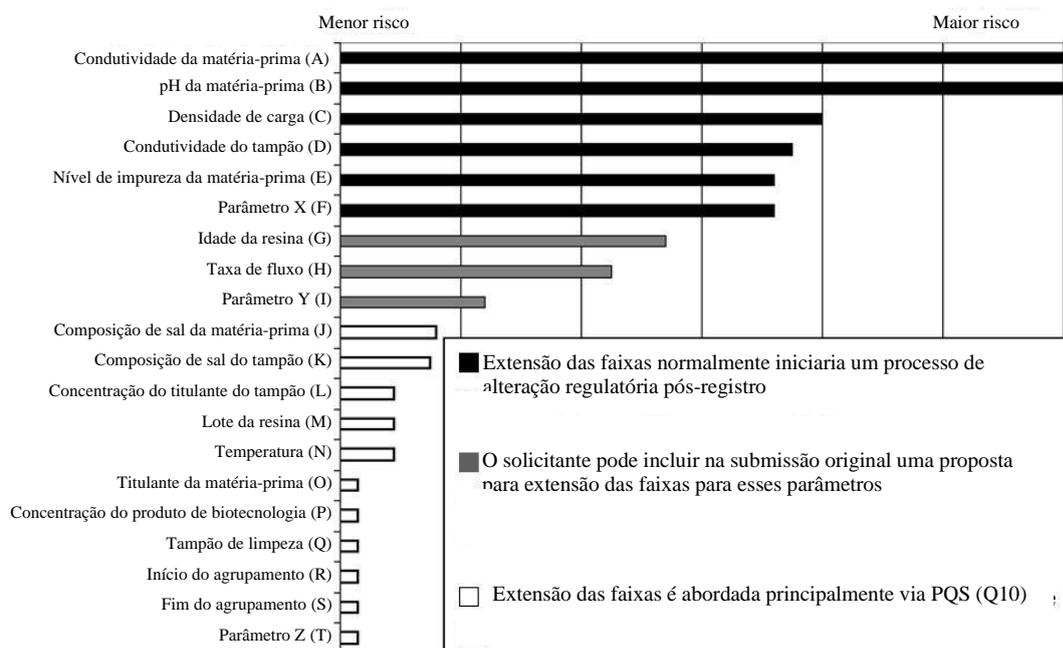
Opções de Gerenciamento do Ciclo de Vida

O risco deve ser reavaliado ao longo do ciclo de vida, à medida que o entendimento do processo aumenta. Encontram-se recomendações sobre alterações no gerenciamento do ciclo de vida no Sistema de Qualidade Farmacêutica (PQS), conforme descrito no Guia Q10 do ICH.

Trabalhar no espaço de planejamento não é considerado uma alteração. O movimento para fora do espaço de planejamento é considerado uma alteração e, conseqüentemente, qualquer extensão de faixas para parâmetros de maior risco (isto é, parâmetros A-F) fora do espaço de planejamento normalmente iniciaria um processo regulatório de alteração pós-registro.

Um solicitante pode incluir na submissão original uma proposta de como futuras alterações específicas nos parâmetros G, H e I serão gerenciadas durante o ciclo de vida do produto. A extensão de faixas para parâmetros de menor risco (J-T) é abordada principalmente por meio do PQS e não requer aprovação regulatória prévia, embora possa ser necessária uma notificação dependendo das exigências e diretrizes regulatórias regionais. Se for determinado posteriormente à submissão que há uma alteração na classificação do risco, de modo que uma extensão de faixas para um parâmetro represente um risco mais alto, essa alteração deve ser adequadamente submetida por meio do processo regulatório regional.

Classificação de Risco dos Parâmetros do Processo de Cromatografia Iônica



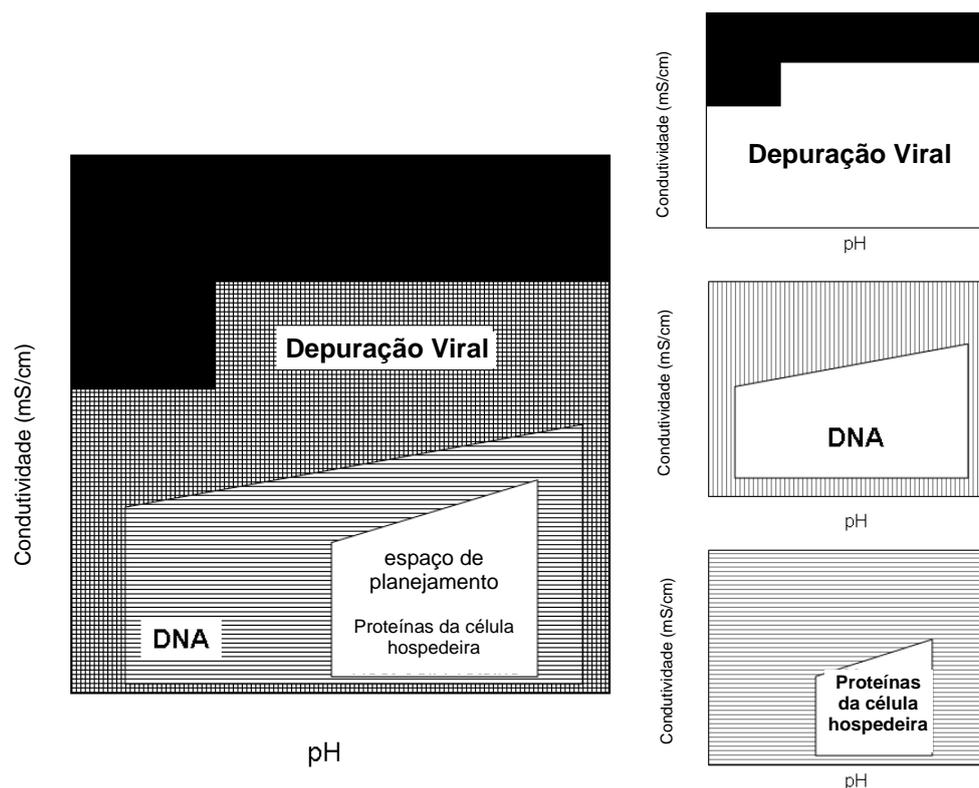
10.3. Exemplo 3: Apresentação de um Espaço de Planejamento para uma Unidade de Operação de Substância Medicamentosa Biotecnológica

Esse exemplo é baseado em um espaço de planejamento para uma unidade de operação de purificação de substância medicamentosa (coluna de troca de ânions Q executada para um anticorpo monoclonal no modo de fluxo contínuo), determinado a partir da região comum de intervalos operacionais bem-sucedidos para múltiplos CQAs. Essa figura ilustra uma representação potencial de um espaço de planejamento com base em intervalos operacionais bem-sucedidos para três CQAs e o uso de conhecimento prévio (fabricação de plataforma) no desenvolvimento de um espaço de planejamento. As faixas representadas aqui indicam áreas de operação bem-sucedida. A operação além desses limites não significa necessariamente que será produzida uma substância medicamentosa de qualidade inaceitável, simplesmente que essas condições operacionais não foram estudadas e, portanto, a qualidade da substância medicamentosa é desconhecida.

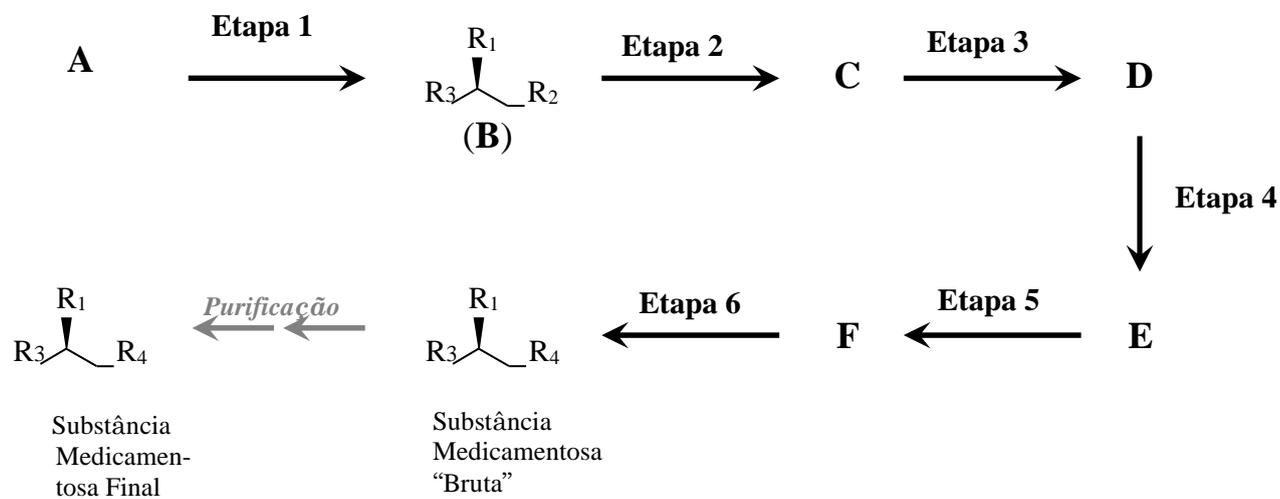
As faixas de depuração viral e proteínas das células hospedeiras (HCP, em inglês) foram derivadas de experimentação multivariada (consulte o Guia Q8 do ICH). A faixa operacional bem-sucedida do DNA foi derivada de conhecimentos prévios (fabricação de plataformas), que por sua vez foram derivados de resultados de estudos multivariados realizados em produtos relacionados. A faixa operacional bem-sucedida do HCP está dentro dos intervalos operacionais bem-sucedidos para depuração viral e DNA. Nesse exemplo, os diagramas abaixo mostram como o HCP limita o espaço de planejamento da operação da unidade em comparação com a segurança viral e o DNA. A consideração de variáveis de entrada adicionais, parâmetros do processo ou CQAs pode limitar ainda mais o espaço de planejamento.

O espaço de planejamento é aplicável somente dentro de condições especificadas, incluindo:

1. Critérios de qualidade definidos adequadamente para materiais de entrada;
2. CQAs e parâmetros de processo selecionados adequadamente.



10.4. Exemplo 4: Selecionando um Material de Partida Adequado



Esse exemplo ilustra a importância de considerar todos os princípios gerais descritos na Seção 5.1.1 ao selecionar um material de partida apropriado, em vez de aplicar cada princípio geral isoladamente. O exemplo é fictício, baseado em uma síntese linear para uma molécula relativamente simples, e não se destina a transmitir nenhum significado específico em relação ao número de etapas.

A configuração estereoquímica desejada na substância medicamentosa resulta da síntese do composto **B** na Etapa 1 a partir de um precursor aquiral **A** disponível comercialmente e um reagente estereo-seletivo. Uma pequena quantidade do enantiômero oposto do composto **B** também é formada na Etapa 1. Uma vez formada, ambas as configurações estereoquímicas persistem por meio das etapas sintéticas que se seguem, de modo que a substância medicamentosa também contém uma pequena quantidade de seu enantiômero indesejado como impureza especificada. De acordo com o princípio de que as etapas de fabricação que afetam o perfil de impureza da substância medicamentosa devem normalmente ser incluídas no processo de fabricação descrito na Seção 3.2.S.2.2 da petição, pode-se concluir que a Etapa 1 deve ser descrita na seção 3.2.S. 2.2, e que **A** deve ser considerado o material de partida.

No entanto, para esse processo de fabricação, sabe-se também que todas as impurezas significativas na substância medicamentosa (exceto enantiômero oposto) surgem das Etapas 4, 5 e 6. As Etapas 2 e 3 não têm impacto no perfil de impureza da substância medicamentosa, e o único impacto da Etapa 1 é com relação à impureza enantiomérica. Além disso, também é de conhecimento que o estereocentro formado pela primeira vez na Etapa 1 é estável às condições de fabricação em todas as etapas a seguir (isto é, não ocorre racemização, nem é sequer provável que ocorra) e que existe um procedimento analítico adequado para medir a quantidade do enantiômero oposto no composto **D**. Portanto, desde que o composto **D** esteja de acordo com a maioria dos outros princípios gerais descritos na Seção 5.1.1, seria razoável propor **D** como o material de partida em vez de **A** de acordo com o princípio de que as etapas iniciais do processo de fabricação tendem a ter um potencial menor de afetar a qualidade da substância medicamentosa do que as etapas posteriores. Nesse exemplo, o único impacto da Etapa 1 é a quantidade de impureza enantiomérica na substância medicamentosa, e isso pode ser controlado de forma alternativa por meio de um limite apropriado na quantidade do enantiômero oposto no composto **D**. Informações sobre as Etapas 1-3 seriam disponibilizadas às autoridades reguladoras, a fim de justificar tal proposta de acordo com as expectativas regionais.

Um argumento semelhante poderia ser feito se o estereocentro na substância medicamentosa se originasse no precursor **A** disponível comercialmente, em vez de ser criado na Etapa 1.

10.5. Exemplo 5: Resumo dos Elementos de Controle para selecionar CQAs

Esse exemplo ilustra como parte de uma estratégia de controle de substância medicamentosa pode ser resumida em forma de tabela. As tabelas mostram como um solicitante pode comunicar informações sobre múltiplos elementos de uma estratégia de controle de substância medicamentosa e orientar o técnico que fará a análise da petição para as seções do CTD em que elementos detalhados da estratégia de controle são descritos ou justificados. Essas tabelas resumidas da estratégia de controle não devem conter a justificativa para os controles, mas devem simplesmente indicar onde as informações podem ser encontradas na petição de registro.

Existem múltiplas maneiras de apresentar essas informações, e duas são mostradas abaixo. Uma tabela mostra mais detalhes que a outra para ilustrar que há uma gama de possibilidades para apresentar essas informações. A quantidade de detalhes incluídos em uma tabela resumida da estratégia de controle depende do solicitante e não está relacionada ao tipo de substância medicamentosa. Os CQAs e os elementos de controle mostrados nas tabelas abaixo são apenas exemplos e não pretendem ser uma representação abrangente de todos os elementos de uma estratégia de controle de substância medicamentosa. As tabelas não devem ser consideradas modelos. A seção da petição que inclui a justificativa da especificação da substância medicamentosa (3.2.S.4.5) é um bom lugar para resumir a estratégia geral de controle de substância medicamentosa.

5a. Exemplo de um Possível Resumo de Estratégia de Controle – Produtos Biotecnológicos

Substância medicamentosa CQA	Estratégia de Controle para o CQA da Substância Medicamentosa	Seção(ões) no CTD onde estão Informações Detalhadas
Contaminantes em materiais de origem biológica (Segurança viral)	Resumos das informações de segurança viral para materiais de origem biológica	3.2.S.2.3
	Informações detalhadas incluindo para materiais de origem biológica, teste nas etapas adequadas de produção e estudos de depuração viral	3.2.A.2
Proteínas de Células Hospedeiras Residuais	Espaço de planejamento para uma unidade individual de operação (por exemplo, consulte Exemplo 3)	3.2.S.2.2
	Faixa alvo para remoção consistente assegurada por validação	3.2.S.2.5
	Procedimentos analíticos e sua validação	3.2.S.4.2 e 3.2.S.4.3
Glicofomas Específicas	Controles implícitos no planejamento do processo de fabricação incluindo um resumo das etapas de controle de processo (por exemplo, condições de cultura celular, purificação a jusante, condições de manutenção etc.)	3.2.S.2.2
	Caracterização para justificar a classificação como CQA (referência cruzada com seções não-clínicas/ clínicas, se relevante)	3.2.S.3.1
	Controle de Etapas Críticas, programa de teste e especificações	3.2.S.2.4 e/ ou 3.2.S.4.1
	Justificativa da especificação	3.2.S.4.5
	Estabilidade	3.2.S.7

5b. Exemplo de um Possível Resumo de Estratégia de Controle – Entidade Química

Tipo de Controle Substância Medicamentosa → CQA (3.2.S.2.6) / Limite na Substância Medicamentosa ↓	Controles em Processo (Incluindo Teste em Processo e Parâmetros de Processo)	Controles sobre os Atributos do Material (Matéria-Prima/ Materiais de Partida/ Intermediários)	Impacto do Planejamento do Processo de Fabricação	O CQA É Testado na Substância Medicamentosa/ Incluído na Especificação da Substância Medicamentosa? (3.2.S.4.1)
Pureza Orgânica				
-Impureza X NMT* 0,15%	Espaço de planejamento da operação de unidade de refluxo composto de uma combinação de % de água no Intermediário E e o tempo de refluxo na Etapa 5 que fornece o Intermediário F com Impureza de Hidrólise ≤ 0,30% (3.2.S.2.2)			Sim/ Sim
-Impureza Y NMT 0,20%	Parâmetros do processo Etapa 4 (3.2.S.2.2) p(H ₂) ≥ 2 barg T < 50° C Teste em processo Etapa 4 (3.2.S.2.4) Impureza Y ≤ 0,50%			Sim/ Sim
- Qualquer impureza individual não especificada NMT 0,10%		Especificação para material de partida D (3.2.S.2.3)		Sim/ Sim
-Total de impurezas NMT 0,50%				
Pureza Enantiomérica				
-S-enantiômero NMT 0,50%		Especificação para material de partida D (3.2.S.2.3) -S-enantiômero ≤ 0,50%	Estereocentro é demonstrado como não formando racêmico (3.2.S.6)	Não/ Não
Solvente Residual				
-Etanol NMT 5000 ppm	Teste em processo durante a secagem após a etapa de purificação final (3.2.S.2.4) LOD ≤ 0,40%		Os resultados em processo correlacionados com os resultados do teste na substância medicamentosa (3.2.S.2.6)	Não/ Sim
- Tolueno NMT 890 ppm	Teste em processo na Etapa 4 (3.2.S.2.4) ≤ 2000 ppm pelo GC		As etapas do processo após a Etapa 4 demonstram expurgar tolueno a níveis significativamente abaixo (menor que 10%) que o indicado no Guia Q3C do ICH (3.2.S.2.6)	Não/ Não ¹

* NMT (*no more than*): não mais que

¹ Essa abordagem poderia ser aceitável como parte de uma estratégia de controle quando justificada pela submissão de dados relevantes do processo que confirmam a adequação do planejamento e do controle do processo. O processo de fabricação deve ser periodicamente avaliado sob o sistema de qualidade da empresa para verificar a remoção do solvente.

Notas relativas à Tabela 5b

A tabela acima é baseada na rota de síntese apresentada no Exemplo 1. O controle para impurezas enantioméricas é baseado na Árvore de Decisão 5 do Guia Q6A do ICH, que permite que o controle da qualidade quiral seja estabelecido aplicando limites aos materiais de partida ou intermediários apropriados, quando justificado a partir de estudos de desenvolvimento. Para que essa abordagem seja aceitável, os dados precisariam ser fornecidos na seção 3.2.S.2.6 para demonstrar a estabilidade do estereocentro nas condições de fabricação propostas.

A tabela resume apenas uma parte da estratégia de controle que seria apresentada no momento da submissão inicial e não inclui todos os CQAs da substância medicamentosa. A estratégia de controle de exemplo fornece o controle de alguns CQAs em etapas do processo anteriores à substância medicamentosa. Os elementos da estratégia de controle proposta, descritos na petição, seriam justificados pelo solicitante e sujeitos à avaliação e aprovação regulatória.

11. Glossário

Etapa de Transformação Química:

Para Entidades Químicas, uma etapa envolvida na síntese da estrutura química da substância medicamentosa a partir de fragmentos moleculares precursores. Normalmente envolve a formação ou quebra de ligações C-X ou C-C.

Contaminantes:

Quaisquer materiais introduzidos acidentalmente (por exemplo, substâncias químicas, bioquímicas ou microbianas) que não se destinam a fazer parte do processo de fabricação da substância medicamentosa ou medicamento. (Guia Q6B do ICH)

Verificação Contínua do Processo:

Uma abordagem alternativa à validação de processos, na qual o desempenho do processo de fabricação é monitorado e avaliado continuamente. (Guia Q8 do ICH)

Estratégia de Controle:

Um conjunto planejado de controles, derivado do entendimento atual do produto e do processo, que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controles podem incluir parâmetros e atributos relacionados às substâncias medicamentosas, bem como a materiais e componentes de medicamentos, condições de operação de instalações e equipamentos, controles em processo, especificações de produtos acabados e métodos e frequência associados de monitoramento e controle. (Guia Q10 do ICH)

Atributo Crítico de Qualidade (CQA):

Uma propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição apropriada para garantir a qualidade desejada do produto. (Guia Q8 do ICH)

Espaço de Planejamento:

A combinação multidimensional e a interação de variáveis de entrada (por exemplo, atributos do material) e parâmetros do processo que foram demonstrados para fornecer garantia de qualidade. Trabalhar no espaço de planejamento não é considerado uma mudança. O movimento para fora do espaço de planejamento é considerado uma alteração e normalmente iniciaria um processo de alteração pós-registro. O espaço de planejamento é proposto pelo solicitante e está sujeito à avaliação e aprovação regulatórias. (Guia Q8 do ICH)

Intermediário:

Consulte os guias Q7, Q3A e Q5C do ICH.

Impureza:

Consulte os guias Q3A, Q6A e Q6B do ICH.

Ciclo de Vida:

Todas as fases da vida de um produto, desde o desenvolvimento inicial até comercialização e até a descontinuação do produto. (Guia Q8 do ICH)

Plataforma de Fabricação:

A abordagem do desenvolvimento de uma estratégia de produção para um novo medicamento a partir de processos de fabricação semelhantes aos usados pelo mesmo solicitante para fabricar outros medicamentos do mesmo tipo (por exemplo, na produção de anticorpos monoclonais usando células hospedeiras pré-definidas, cultura de células e processos de purificação, para os quais já existe experiência considerável).

Robustez do Processo:

Capacidade de um processo para tolerar variabilidade de materiais e alterações de processos e de equipamentos sem impacto negativo sobre a qualidade. (Guia Q8 do ICH)

Gerenciamento do Risco à Qualidade (QRM):

Um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do medicamento ao longo do ciclo de vida do produto. (Guia Q9 do ICH)

Perfil de Qualidade do Produto Alvo (QTPP):

Um resumo prospectivo das características de qualidade de um medicamento que, idealmente, serão alcançadas para garantir a qualidade desejada, levando em consideração a segurança e a eficácia do medicamento. (Guia Q8 do ICH)

Teste de Liberação em Tempo Real (RTRT):

A capacidade de avaliar e garantir a qualidade do produto em processo e/ ou do produto final com base nos dados do processo, que normalmente incluem uma combinação válida de atributos de material medidos e controles de processo. (Guia Q8 do ICH)