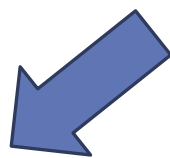


Controle Biológico de Qualidade de Medicamentos e Cosméticos

Prof.^a Terezinha De Jesus Andreoli Pinto
tjapinto@usp.br

Qualidade de Medicamentos

Atender expectativas



- **Farmacológicas**
- **Éticas**
- **Sociais**
- **Econômicas**
- **Comerciais**



Apresentar propriedades



- **Segurança**
- **Eficácia**
- **Confiabilidade**

Qualidade ???

O Serviço que satisfaz o cliente

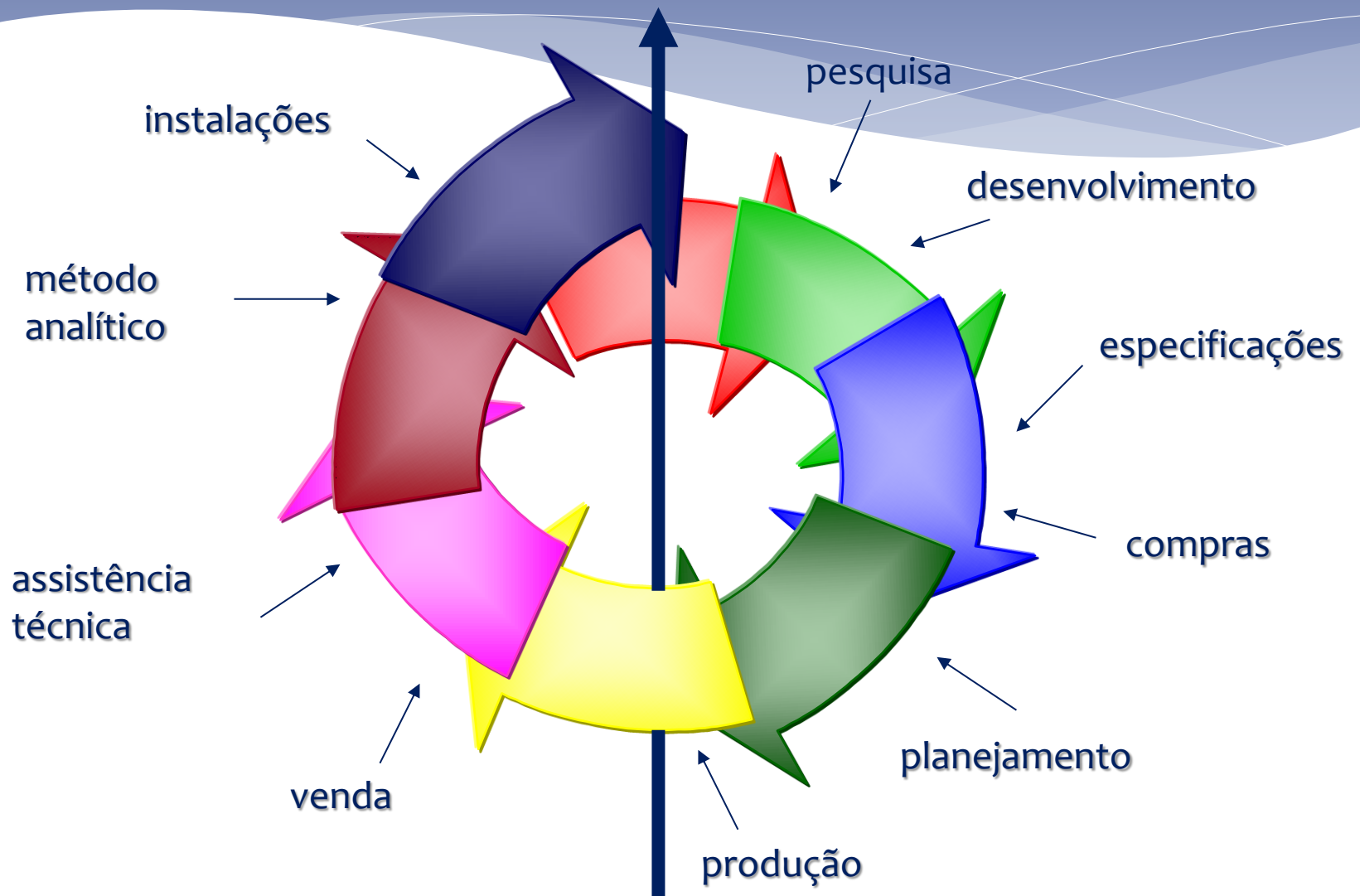
Conjunto de propriedades e características de um produto ou serviço que o tornam apto a satisfazer as necessidades e expectativas do cliente (ISO 8402)

Adequação ao Uso (J. M. Juran, 1974)

Conformidade com especificações (Phillip B. Crosby, 1979)

É o valor numérico de um conjunto de propriedades que possui um produto, processo ou serviço (G. Kateman & L. Buydens, 1993)

Espiral da Qualidade



Administração da Qualidade

**Política
Nacional/Empresarial**

“Design”



Controle

Aperfeiçoamento

SISTEMA DE QUALIDADE

Gerenciamento da Qualidade Interrelação

Gerência da Qualidade



Garantia da Qualidade



Boas Práticas de Fabricação



Controle de Qualidade



Boas Práticas de Laboratório

Controle de Qualidade

- * Parte das BPFC (cGMP) envolvida na amostragem, especificações e testes e com os procedimentos de organização, documentação e liberação (quando relevante) que garante que os testes necessários e estipulados sejam realmente realizados e que os materiais não sejam liberados para uso nem os produtos liberados para comercialização ou fornecimento até que sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

Princípios Gerais

Aspectos importantes do controle de materiais e produtos

Departamento de Controle
de Qualidade (CQ)

Cada unidade de fabricação que tenha autorização de funcionamento deve ter um Departamento de CQ

É fundamental a independência do departamento de produção e outros

Sob a autoridade de pessoa adequadamente qualificada e experiente, com um ou mais laboratórios a sua disposição

Aspectos Importantes no Controle de Materiais e Produtos

Edifícios e Instalações

Equipamentos

Controle Ambiental

Recursos Humanos

Fluxo de Materiais

Segurança Ocupacional

Limpeza e Sanitização

Documentação

Requisitos Básicos para o Controle de Qualidade I

- * Instalações adequadas
- * Pessoal treinado
- * Procedimentos adequados

Requisitos Básicos para o Controle de Qualidade II

- * Amostragem aprovada pelo Departamento de CQ
- * Métodos de Testes Validados
- * Registros
- * Revisão e Avaliação da documentação de Produção
- * Investigação de falha para todos os desvios
- * Componentes em conformidade com a Documentação e Registros do Produto

Requisitos Básicos para o Controle de Qualidade III

- * Matéria primas com a pureza exigida
- * Recipientes adequados
- * Rotulagem correta
- * Liberação de lotes por técnico autorizado para tal
- * Amostras retidas de matérias primas e produtos terminados

Outras Atribuições do Departamento de Controle de Qualidade

- * Estabelecer procedimentos de CQ
- * Padrões de Referência
- * Rotulagem correta
- * Teste de estabilidade
- * Investigação de reclamações
- * Monitoramento ambiental

Boas Práticas de Laboratório (BPL)

Good Laboratory Practice Regulation (GLP)

- Promulgada pelo FDA e publicada (1ª versão) em 1976 pelo EPA (Environmental Protection Agency) em 1989

Boas Práticas de Laboratório

- Inmetro, 1992
- RDC 10, 2000
- RDC 34, 2001
- Resolução 475, 2002 (Validação de Métodos Analíticos)
- Resolução 899, 2003 (Guia para Validação de Métodos Analíticos)

Boas Práticas de Laboratório (BPL)

- * Conjunto de normas que dizem respeito à organização e às condições sob as quais estudos em laboratório e/ou campo são planejados, realizados, monitorados, registrados e relatados.

Pontos a observar para garantir a qualidade em laboratórios analíticos



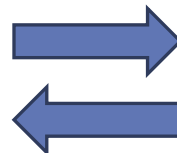
Validação de metodologias

Controle de Qualidade Interno

Intercomparação

Certificação dos laboratórios

Qualidade



Confiança

Segurança em Laboratórios de Controle de Qualidade

Equipamentos de Proteção Coletiva

- Capelas
- Chuveiros de segurança
- Lava olhos
- Extintores, etc.



Equipamentos de Proteção Individual

- Luvas
- Avental
- Óculos de proteção
- Máscara respiratória



Novas tendências

- * FDA initiatives for quality
- * Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century
- * Guidance for Industry (1987-2011)
- * Process Validation: General Principle and Practices
- * “variability” is the key word (cited 14 times)
- * Quality by design (QbD) and design space (ICH Q8)
- * Process Analytical Technology (PAT)
- * Rapid Methods

Pharmaceutical Development & Product Lifecycle

Product Design & Development

Process Design & Development

Manufacturing Development

Continuous Improvement

**Candidate
Selection**

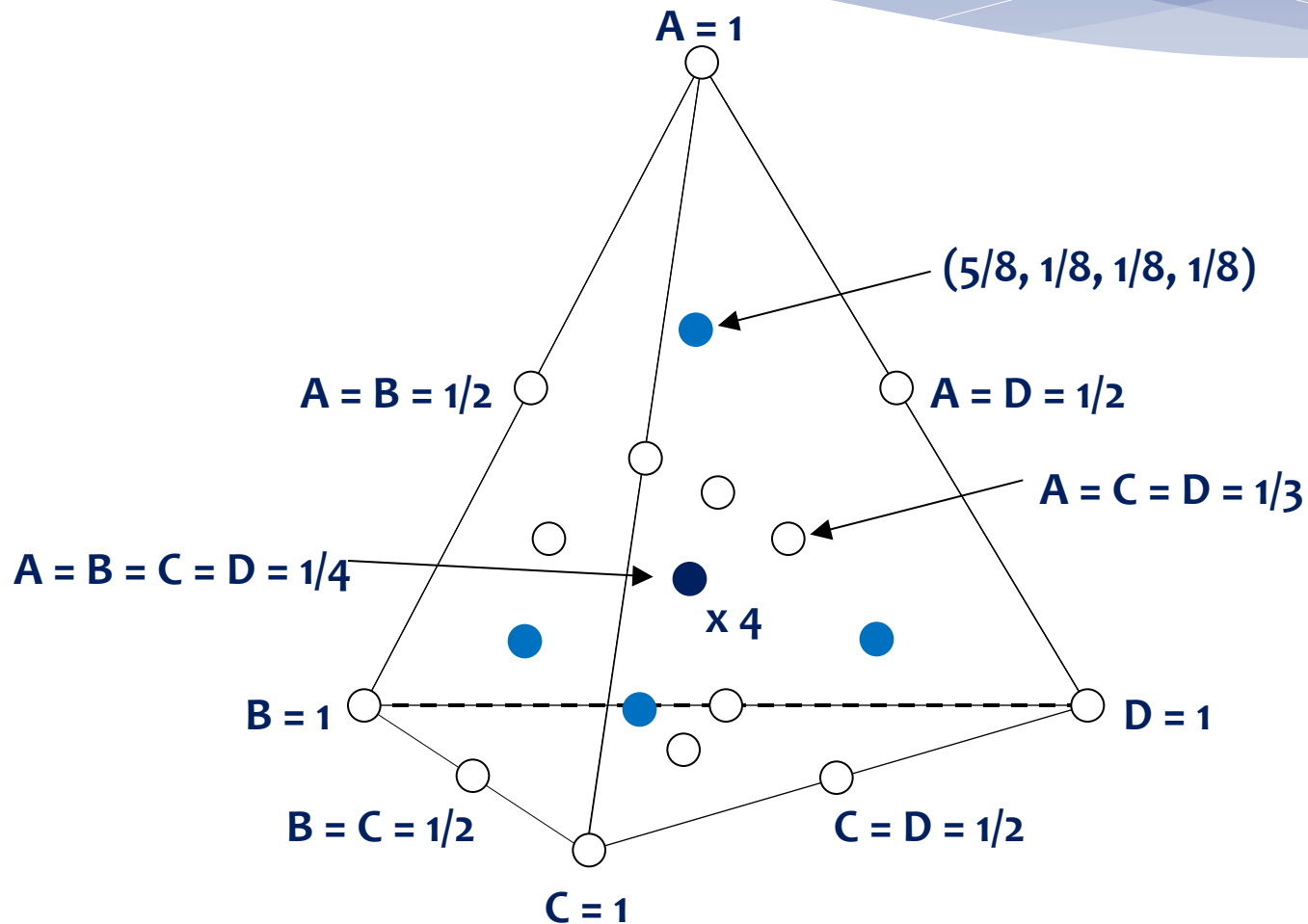
**Product
Approval**

Case Study – 1

Cream emulsion for eye region

- * Antimicrobial Effectiveness Testing
 - * Official test:
 - * Requires, at least, 28 days.
 - * The extensive labor makes impractical to screening new preservatives and testing its different concentrations and combinations.
 - * Microbial Rapid Method (impedance) few hours

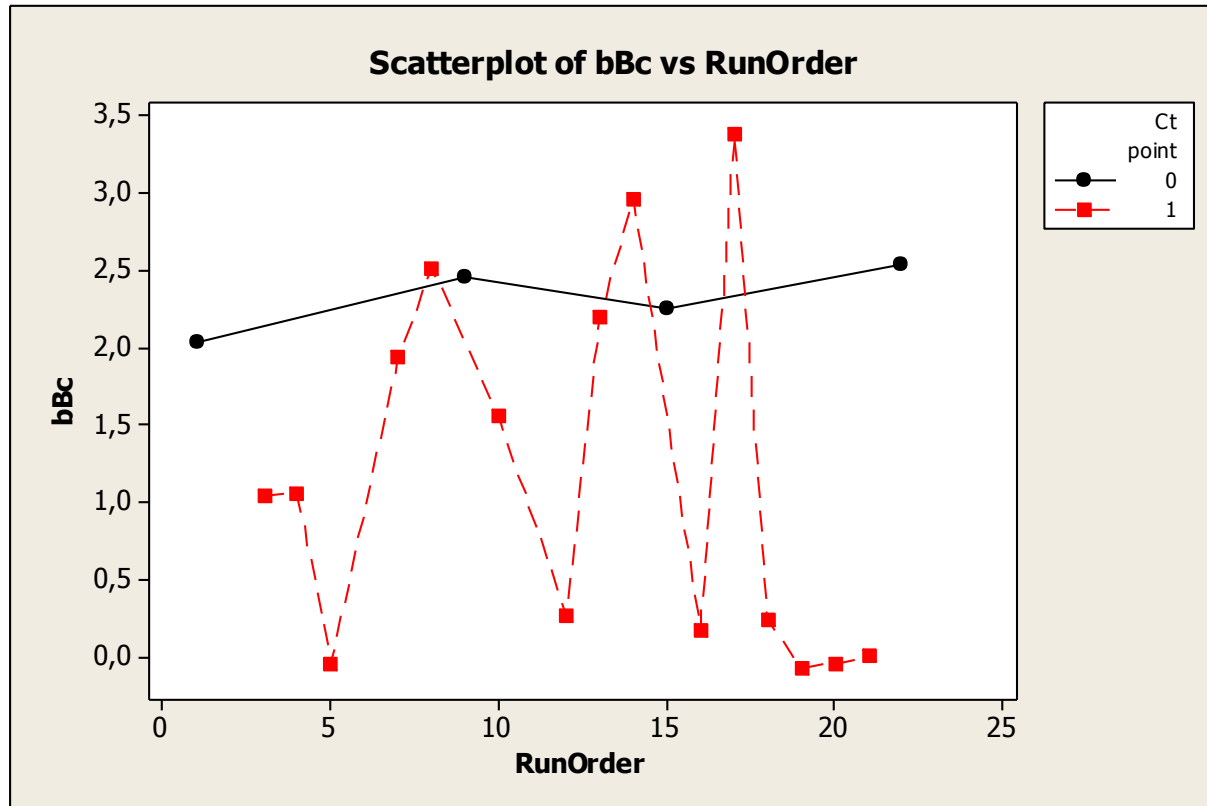
1 – Choose experimental design



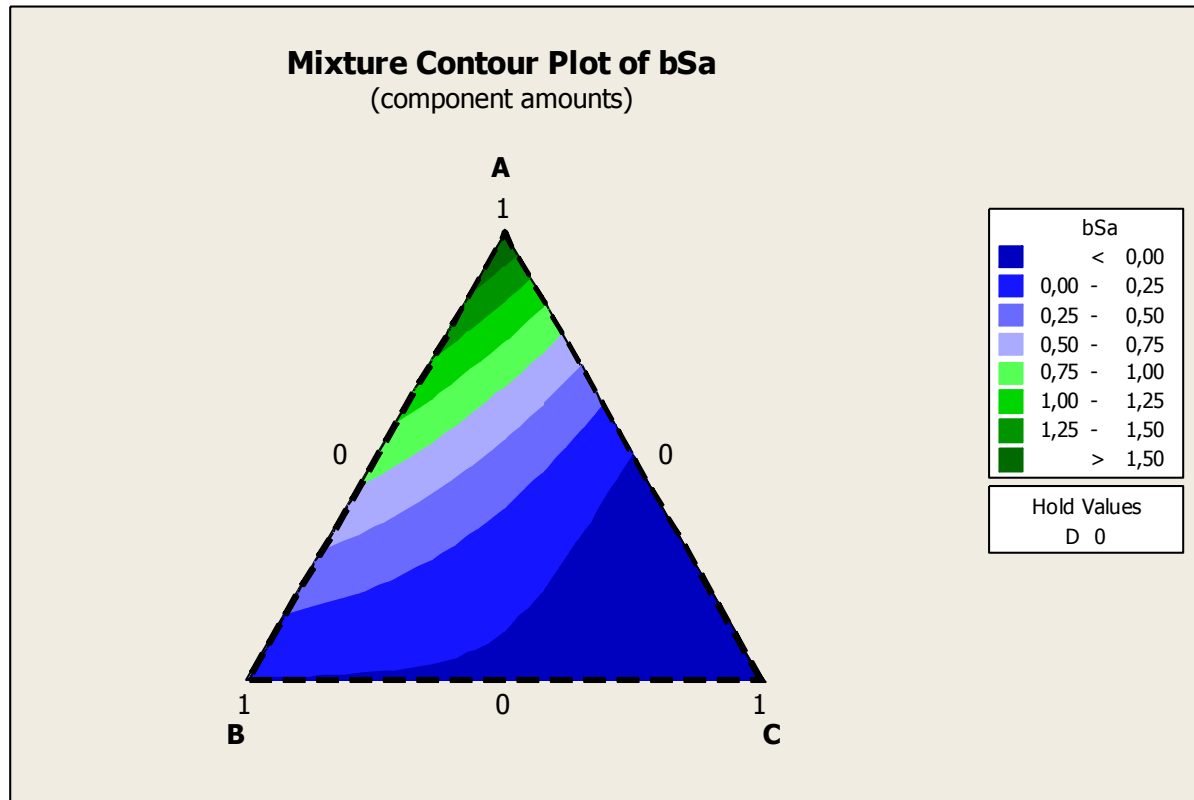
2 – Conduct randomized experiments

Order	Run Order	Center point	A	B	C	D
15	1	0	0,25	0,25	0,25	0,25
5	2	1	0,5	0,5	0	0
7	3	1	0,5	0	0	0,5
18	4	1	0,125	0,125	0,625	0,125
9	5	1	0	0,5	0	0,5
1	6	1	1	0	0	0
17	7	1	0,125	0,625	0,125	0,125
6	8	1	0,5	0	0,5	0

3 – Analyze data



4 – Create multidimensional surface model (for optimization or control)



Time Intervals and Organisms for the challenge

Organisms	Time							
<i>B. cepacia</i>	T0	T2	T4	T8	-	T24	T48	-
<i>A. niger</i>	T0	T2	T4	-	-	T24	T48	T7
<i>P. aeruginosa</i>	T0	T2	T4	-	-	T24	T48	-
<i>S. aureus</i>	T0	T2	T4	-	T12	T24	T48	-
<i>C. albicans</i>	T0	T2	T4	-	-	T24	T48	T7

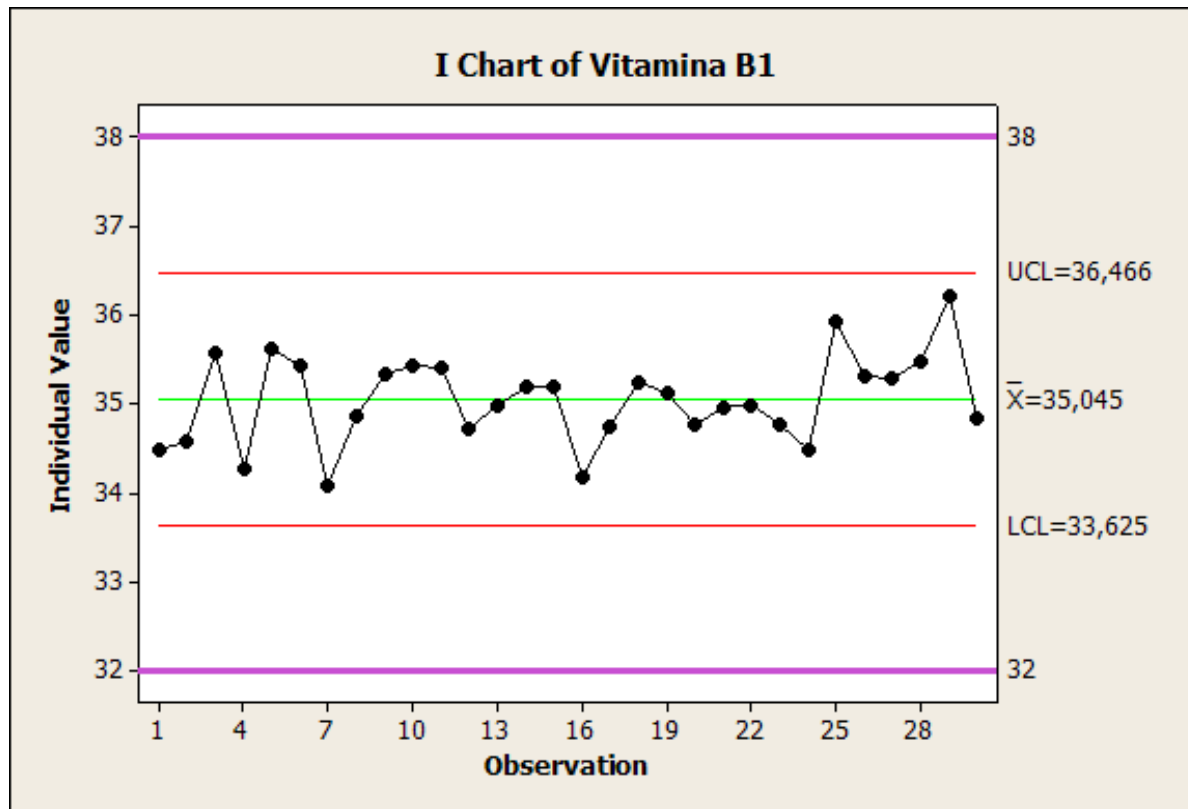
T0, T2, T8, T24 and T48: hours

T7: days

Case Study – 2

Process Stability

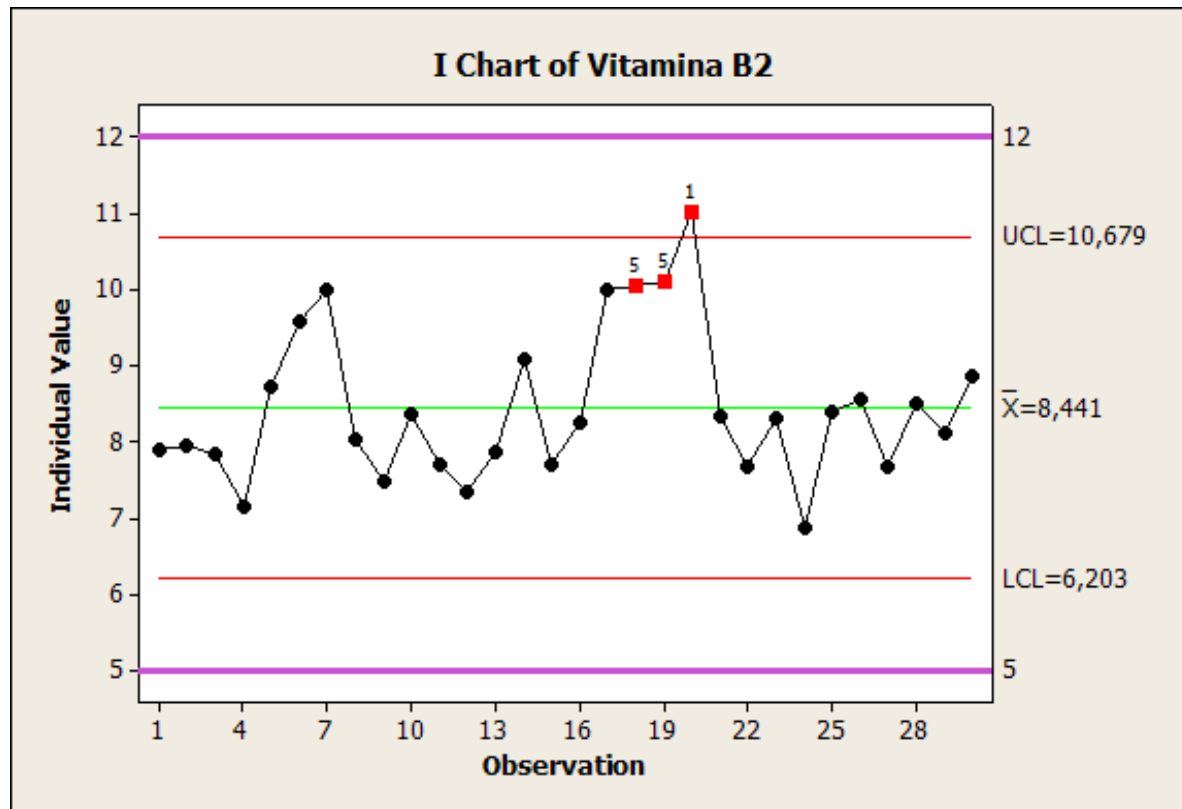
- * Common cause variation



Case Study – 2

Process Stability

- * Special cause variation

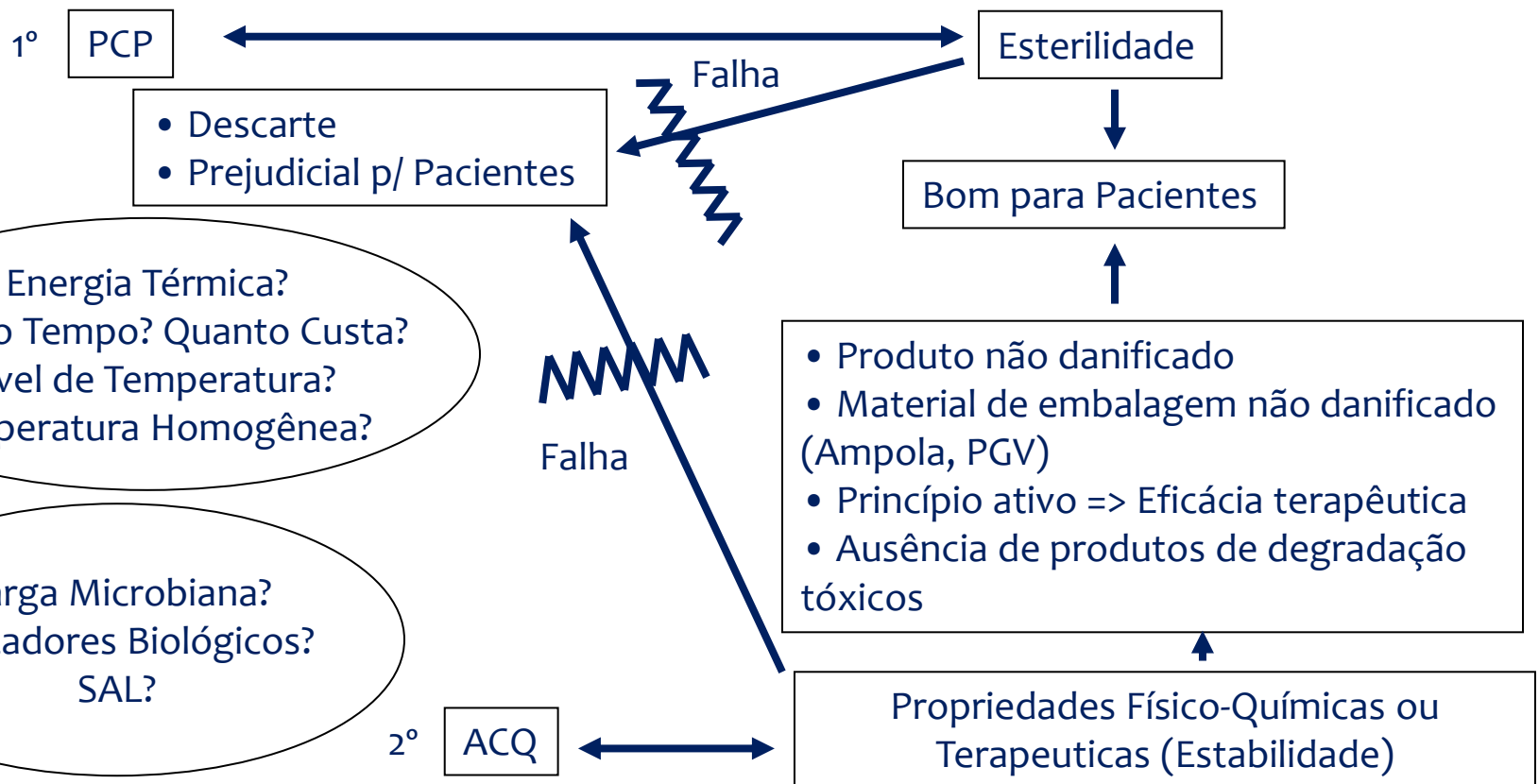


Other Cases ...

- * Sterilization and Sterility Assurance.
- * Microbiological Attributes of non sterile Pharmaceutical Products.
- * Water for Pharmaceutical Purposes.
- * Others...

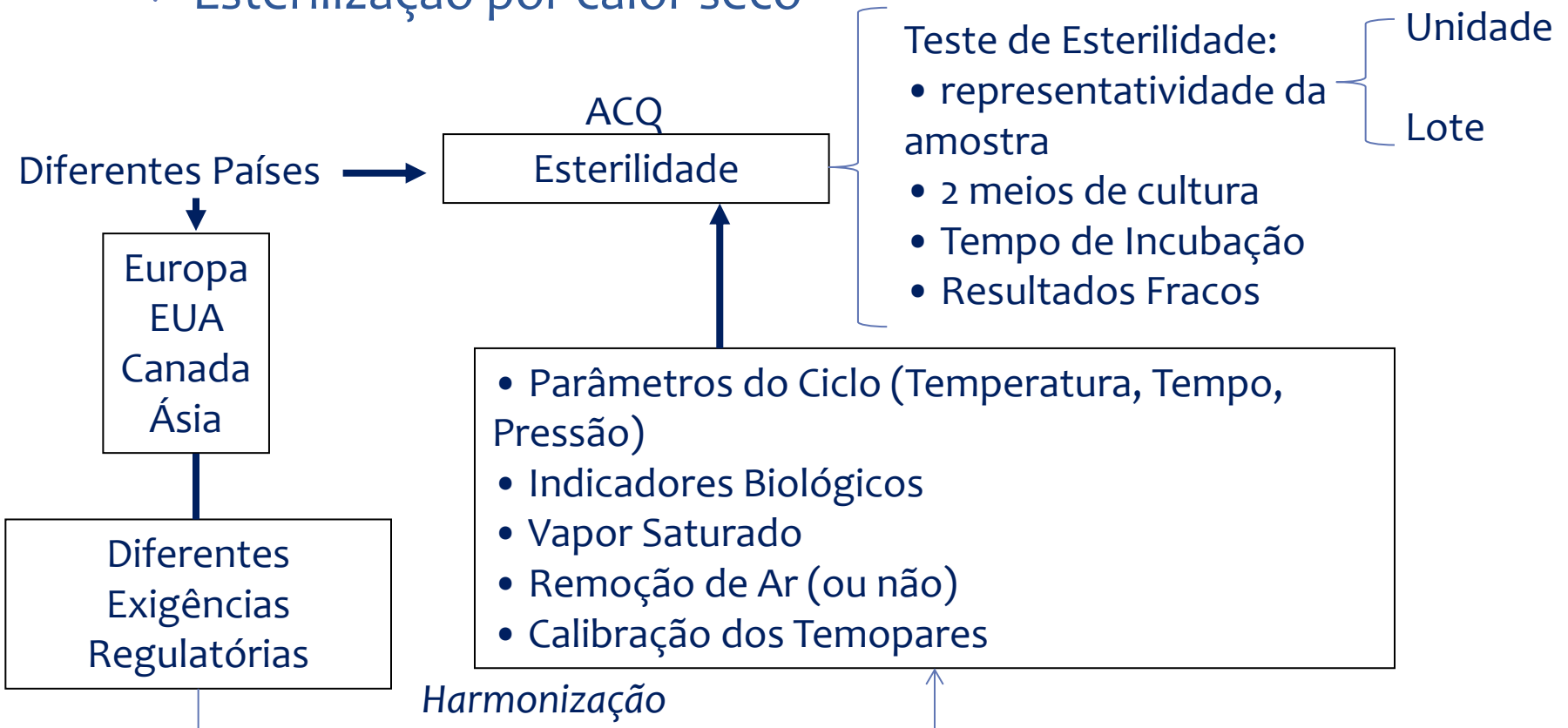
Parâmetros Críticos do Processo (PCP) Atributos Críticos de Qualidade (ACQ)

* Exemplo aplicado ao Processo Térmico



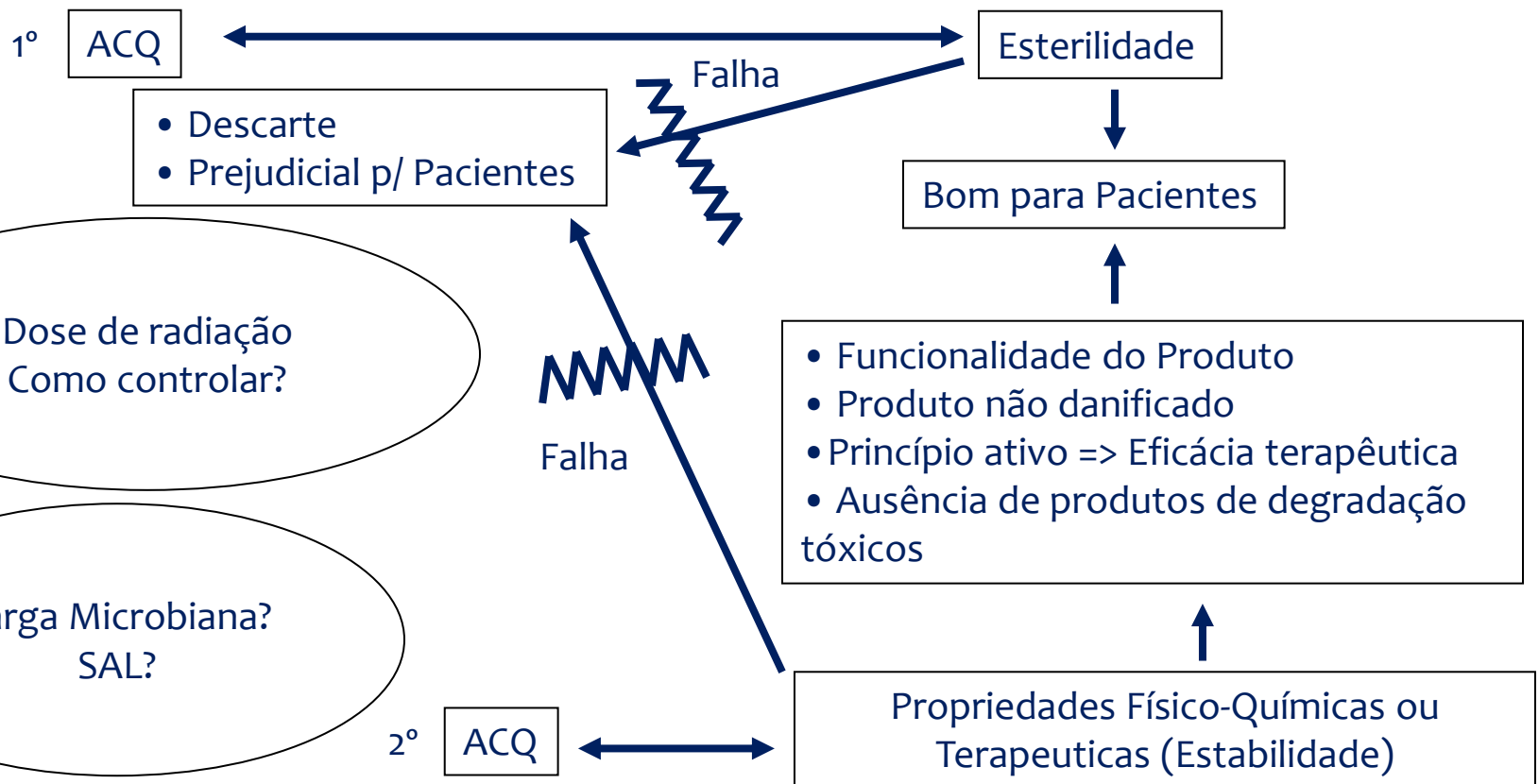
Parâmetros Críticos do Processo (PCP) Atributos Críticos de Qualidade (ACQ)

* Esterilização por calor seco



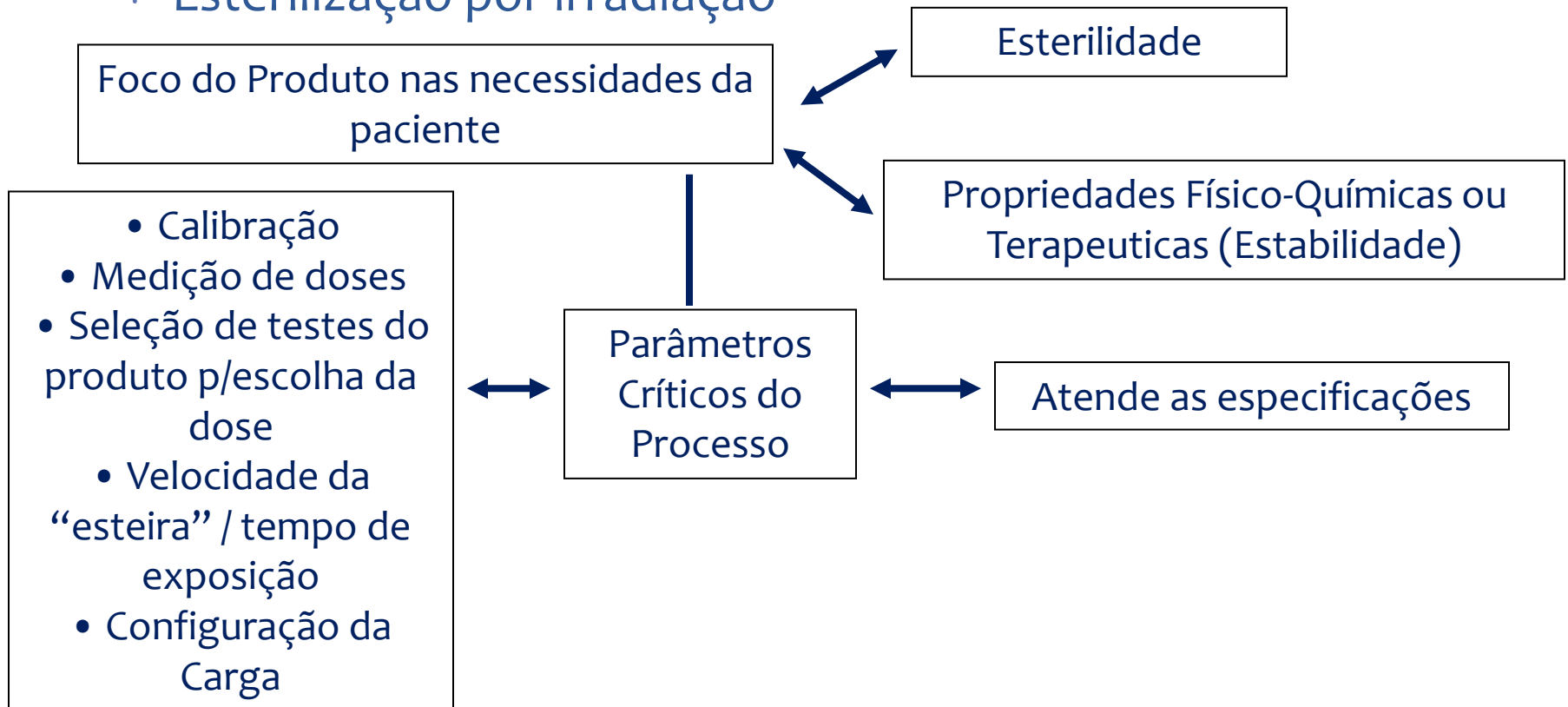
Parâmetros Críticos do Processo (PCP) Atributos Críticos de Qualidade (ACQ)

* Exemplo aplicado a Radiação



Parâmetros Críticos do Processo (PCP) Atributos Críticos de Qualidade (ACQ)

* Esterilização por irradiação



Current vs. QbD Approach to Pharmaceutical Development

Current Approach	QbD Approach
Quality assured by testing and inspection	Quality built into product & process by design, based on scientific understanding
Data intensive submission – disjointed information without “big picture”	Knowledge rich submission – showing product knowledge & process understanding
Specifications based on batch history	Specifications based on product performance requirements
“Frozen process,” discouraging changes	Flexible process within design space, allowing continuous improvement
Focus on reproducibility – often avoiding or ignoring variation	Focus on robustness – understanding and controlling variation

Controle Microbiológico

- * Medicamentos Estéreis
 - * Parenterais
 - * Oftálmicos
- * Medicamentos Não Estéreis
 - * Orais
 - * Tópicos
- * Insumos
 - * Biológicos
 - * (t. p endotoxina)
 - * (Unidade de Potência)
- * Sintéticos
 - * Excipientes
 - * Polímeros
- * Processo
 - * Ambiente
 - * Pessoal
- * Cosméticos

Controle Biológico

- * Ensaio Biológicos
 - * Biológicos: Unidades de Potência
 - * Ensaio Microbiano Antibióticos: atividade/potência
 - * Teste de Endotoxina Bacteriana
 - * Teste de Reatividade Biológica: *in vitro/in vivo*
 - * Teste de Soro Total Bovino
 - * Ensaio de Pantotenato de Cálcio
 - * Fatores de Crescimento de Citoquinas usadas em fabricação de terapia celular
 - * Ensaio de Dexpantenol
 - * Ensaio de Insulina
 - * Teste de Bioidentificação de Glucagon
 - * Atributos de Qualidade da Proteína A

Controle Biológico

- * Medicamentos
 - * Sintéticos
 - * Biológicos
 - * Radiofármacos
- * Cosméticos



Obrigada !!!!

Controle Biológico de Qualidade de Medicamentos e Cosméticos

Prof.^a Terezinha De Jesus Andreoli Pinto