

APLICAÇÃO DO *ANALYTICAL QUALITY BY DESIGN* NO DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS FARMACÊUTICOS

Laura Kiehl Orlandin¹; Lucas Renan Lanza De Souza¹; Juliana Dourado Cambui¹;
Beatriz Villar Silva¹; Rafaela Poliana Tavares Nogueira¹; Thais Santos Silva¹; Laura
Fernanda Dos Santos Camilo¹; Lucas De Oliveira Garcia¹; Leandro Rodrigues¹; Carla
Regina Da Silva Correa Da Ronda¹ e Anna Carolina Schneider Alves¹.

1 – Faculdade de Americana – Americana, SP - Brasil

E-mail autora correspondente: lauraorlandin@fam.edu.br

Área Temática: Temas livres em farmácia

RESUMO

Introdução: O desenvolvimento de métodos cromatográficos farmacêuticos exige elevada robustez, precisão e confiabilidade analítica. Nesse contexto, o *Analytical Quality by Design* (AQbD) destaca-se como abordagem moderna baseada em ciência e gerenciamento de riscos, permitindo maior compreensão do método analítico e melhor desempenho operacional. **Objetivo:** Analisar a aplicação do AQbD no desenvolvimento de métodos cromatográficos farmacêuticos. **Metodologia:** Trata-se de revisão narrativa realizada a partir de artigos científicos e livros com base na análise de 9 referências científicas obtidas principalmente nas bases PubMed e Springer Nature, abrangendo o período de 2005 a 2025, com organização das informações em planilha para melhor seleção de estudos relacionados ao AQbD, HPLC, validação analítica e otimização cromatográfica. **Resultados e Discussão:** Os estudos demonstraram que o AQbD melhora significativamente o planejamento de métodos cromatográficos por meio da definição do *Analytical Target Profile* (ATP), identificação de parâmetros críticos do método e uso de ferramentas estatísticas como *Design of Experiments* (DoE). Em análises por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), fatores como pH, composição da fase móvel, temperatura e vazão podem ser avaliados simultaneamente, promovendo maior robustez, seletividade e redução no tempo de desenvolvimento. Observou-se ainda menor incidência de falhas em validação, facilidade na transferência entre laboratórios e melhor gerenciamento do ciclo de vida analítico. **Conclusão:** O AQbD representa importante avanço para o desenvolvimento cromatográfico farmacêutico, contribuindo para métodos mais eficientes, robustos e alinhados às exigências contemporâneas da indústria farmacêutica.

Palavras-chave: AQbD; HPLC; Cromatografia; Qualidade analítica; Farmacêutica.

1. INTRODUÇÃO

A garantia da qualidade de medicamentos depende diretamente da confiabilidade dos processos produtivos e dos métodos analíticos empregados em seu desenvolvimento e controle (Yu et al., 2016; Chaudhary et al., 2023). Nesse contexto, o conceito de *Quality*

by Design (QbD) representa uma abordagem sistemática e científica voltada à construção da qualidade desde as etapas iniciais do desenvolvimento farmacêutico, substituindo modelos tradicionais baseados apenas em testes do produto final (Sovány; Kristó; Csóka, 2024; Yu et al., 2016). A introdução do QbD em 2004 promoveu uma mudança de paradigma na indústria farmacêutica, ao permitir maior flexibilidade produtiva, redução de custos de fabricação e melhor gerenciamento do ciclo de vida dos produtos (Sovány; Kristó; Csóka, 2024).

O QbD fundamenta-se em uma estratégia baseada em riscos, na qual atributos críticos de qualidade são previamente definidos, enquanto matérias-primas, parâmetros de processo e variáveis operacionais são estudados de forma integrada para assegurar desempenho consistente (Yu et al., 2016; Sovány; Kristó; Csóka, 2024). Essa abordagem envolve ferramentas multidisciplinares, como avaliação de risco, planejamento experimental (*Design of Experiments* – DoE), tecnologias analíticas em processo (*Process Analytical Technology* – PAT), análise multivariada de dados e, mais recentemente, inteligência artificial e aprendizado de máquinas (Seenivasan et al., 2023; Sovány; Kristó; Csóka, 2024).

A aplicação desses princípios ultrapassou o desenvolvimento industrial e passou a influenciar também a área analítica, originando o *Analytical Quality by Design* (AQbD) (Ameen et al., 2023). Essa vertente adapta os fundamentos do QbD para o desenvolvimento de métodos analíticos mais robustos, precisos e eficientes, especialmente em técnicas amplamente utilizadas pela indústria farmacêutica, como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) (Ameen et al., 2023; Chaudhary et al., 2023).

No desenvolvimento cromatográfico, o AQbD possibilita compreender como fatores como pH da fase móvel, composição orgânica, vazão, temperatura da coluna e comprimento de onda interferem no desempenho do método (Ameen et al., 2023; Konarachapalle, 2025). Assim, a aplicação racional dessas ferramentas favorece maior seletividade, menor tempo de análise, redução de falhas em validação e melhoria contínua do método (Rudaz et al., 2005; Ameen et al., 2023).

Além das abordagens tradicionais de gestão da qualidade, metodologias complementares como o *Six Sigma* também vêm sendo incorporadas ao setor

farmacêutico com o objetivo de reduzir variabilidades, prevenir falhas e otimizar processos produtivos. Essa estratégia utiliza ferramentas estatísticas para aprimorar desempenho operacional, aumentar a consistência entre lotes e fortalecer a conformidade regulatória, contribuindo para sistemas produtivos mais eficientes e confiáveis (Ghante et al., 2023).

2. METODOLOGIA

A elaboração deste trabalho baseou-se exclusivamente na análise de referências disponibilizadas principalmente pelo PubMed e Springer Nature, abrangendo o período de 2005 a 2025. Utilizaram-se as palavras-chave: AQbD, HPLC, Cromatografia, Qualidade analítica, Farmacêutica.

Foi realizada uma leitura crítica dos estudos e as informações foram organizadas de forma estruturada, utilizando uma planilha, buscando identificar padrões, convergências metodológicas e principais aplicações descritas nos estudos. Ao todo foram utilizadas 9 referências, entre elas artigos e livros.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos avaliados evidenciam que a aplicação do *Analytical Quality by Design* (AQbD) tem promovido mudanças significativas no desenvolvimento de métodos cromatográficos farmacêuticos, substituindo abordagens tradicionais baseadas em tentativa e erro por estratégias sistemáticas fundamentadas em ciência e gerenciamento de riscos (Ameen et al., 2023; Sovány et al., 2024).

A implementação do AQbD inicia-se com a definição do *Analytical Target Profile* (ATP), no qual são estabelecidos previamente os requisitos de desempenho esperados para o método analítico, como seletividade, precisão, exatidão, robustez e sensibilidade (Ameen et al., 2023). Essa etapa favorece o direcionamento racional do desenvolvimento metodológico e reduz falhas durante fases posteriores de validação.

A partir dessa definição inicial, são identificados os *Critical Method Parameters* (CMPs), correspondentes às variáveis que exercem influência direta sobre o desempenho cromatográfico, como pH da fase móvel, composição orgânica, vazão, temperatura da coluna e comprimento de onda de detecção (Ameen et al., 2023). Em métodos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), tais fatores afetam diretamente tempo

de retenção, resolução entre picos, eficiência da coluna e simetria cromatográfica (Konarachapalle, 2025).

Os trabalhos analisados demonstram que a utilização do *Design of Experiments* (DoE) representa uma das principais ferramentas estatísticas associadas ao AQbD, permitindo a avaliação simultânea de múltiplos fatores experimentais e de suas interações (Chaudhary et al., 2023). Em comparação ao modelo univariado convencional, essa abordagem reduz o número de ensaios necessários, otimiza recursos laboratoriais e acelera o processo de desenvolvimento analítico (Ameen et al., 2023).

Outro aspecto relevante consiste na construção do *design space*, entendido como a faixa operacional em que pequenas variações dos parâmetros críticos não comprometem a qualidade do método (Sovány et al., 2024). A definição desse espaço experimental proporciona maior flexibilidade operacional e segurança durante a rotina laboratorial, reduzindo desvios analíticos e reprovações de corrida cromatográfica (Ameen et al., 2023).

Os estudos também apontam que métodos cromatográficos desenvolvidos sob a filosofia AQbD apresentam maior robustez frente a variações naturais do processo, como diferenças entre lotes de solventes, oscilações ambientais e mudanças entre equipamentos ou operadores (Chaudhary et al., 2023). Essa característica favorece a reprodutibilidade interlaboratorial e facilita a transferência de métodos entre unidades produtivas distintas (Ameen et al., 2023).

No contexto da produtividade analítica, verificou-se que estratégias modernas de separação rápida, quando associadas ao planejamento racional do AQbD, permitem redução do tempo total de análise sem prejuízo da eficiência cromatográfica (Rudaz et al., 2005). Consequentemente, observa-se menor consumo de fase móvel, diminuição de resíduos químicos e aumento da capacidade operacional dos laboratórios farmacêuticos (Rudaz et al., 2005).

Além dos benefícios técnicos, o AQbD contribui para o gerenciamento do ciclo de vida analítico, permitindo que dados obtidos durante o uso rotineiro sejam incorporados ao aprimoramento contínuo do método (Ameen et al., 2023). Essa abordagem amplia o controle sobre tendências de desempenho e possibilita intervenções preventivas antes da ocorrência de falhas críticas (Sovány et al., 2024).

Os artigos também demonstram que a integração do AQbD com tecnologias complementares, como *Process Analytical Technology* (PAT), análise multivariada e ferramentas digitais, amplia a capacidade preditiva e o controle de processos farmacêuticos (Seenivasan et al., 2023; Sovány et al., 2024). Tais recursos fortalecem a tomada de decisão baseada em dados e favorecem maior consistência analítica.

Apesar das vantagens observadas, alguns desafios ainda são descritos, como necessidade de treinamento estatístico, domínio de softwares específicos e maior investimento inicial em planejamento experimental (Chaudhary et al., 2023). Entretanto, os estudos convergem ao demonstrar que os ganhos em robustez, confiabilidade, redução de retrabalho e eficiência operacional superam essas limitações no médio e longo prazo (Ameen et al., 2023; Sovány et al., 2024).

Dessa forma, os resultados analisados indicam que o AQbD se consolida como abordagem estratégica e moderna para o desenvolvimento de métodos cromatográficos farmacêuticos, especialmente em HPLC, unindo desempenho técnico, racionalidade científica e maior competitividade industrial (Chaudhary et al., 2023; Konarachapalle, 2025).

4. CONCLUSÃO

A aplicação do *Analytical Quality by Design* no desenvolvimento de métodos cromatográficos farmacêuticos representa importante avanço técnico e regulatório para a área analítica.

Os estudos demonstraram que o AQbD permite construir métodos HPLC mais robustos, precisos e eficientes, reduzindo falhas experimentais e aumentando a previsibilidade do desempenho analítico. O uso de ferramentas como ATP, avaliação de riscos e Design of Experiments amplia o entendimento científico do método e favorece sua melhoria contínua.

Além disso, a conformidade com diretrizes internacionais reforça a relevância estratégica dessa abordagem para a indústria farmacêutica contemporânea.

Conclui-se que o AQbD tende a se consolidar como modelo preferencial para desenvolvimento analítico moderno, especialmente em métodos cromatográficos aplicados ao controle de qualidade de medicamentos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMEEN, Shaik Ayesha et al. Analytical QBD approach to redefine the quality of pharmaceuticals: a review. Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2023. Disponível em: <https://jopcr.com/articles/analytical-qbd-approach-to-redefine-the-quality-of-pharmaceuticals-a-review>.

AMEEN, Shaik Ayesha et al. Development and validation of an HPLC method for simultaneous determination of capsaicinoids and camphor in over-the-counter medication for topical use. Journal of AOAC International, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35209050/>.

CHAUDHARY, Tanu et al. An exhaustive review on recent trends in analytical methods: development strategies and recent applications. Current Pharmaceutical Analysis, 2023. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/136669>.

GHANTE, Minal et al. Six-sigma model in pharma industry: part II. Recent advances in pharmaceutical quality systems. Singapore: Springer, 2023. cap. 3. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-99-9271-3_3.

KONARACHAPALLE, Nagalakshmi. Chromatographic techniques. Analytical methods for drug development. [S.l.]: JOPIR Books, 2025. cap. 81. Disponível em: <https://books.jopir.in/index.php/thpl/catalog/book/10/chapter/81>.

RUDAZ, Serge et al. Development of rapid analytical methods in the laboratory of pharmaceutical analytical chemistry (LCAP). Chimia, v. 59, n. 5, p. 303-307, 2005. Disponível em: https://www.chimia.ch/chimia/article/view/2005_303.

SEENIVASAN, Raagul D. et al. A systematic review: exploration of process analytical technology techniques (PAT) and their multifaceted advantages in industrial processes. International Journal of Applied Pharmaceutics, 2023. Disponível em: <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijap/article/view/49772>.

SOVÁNY, Tamás; KRISTÓ, Katalin; CSÓKA, Ildikó. Aspects and implementation of pharmaceutical quality by design. Pharmaceutics, v. 16, n. 832, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38931952/>.

YU, Lawrence X. et al. Advancing product quality: a summary of the second FDA/PQRI conference. AAPS Open, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4779106/>.