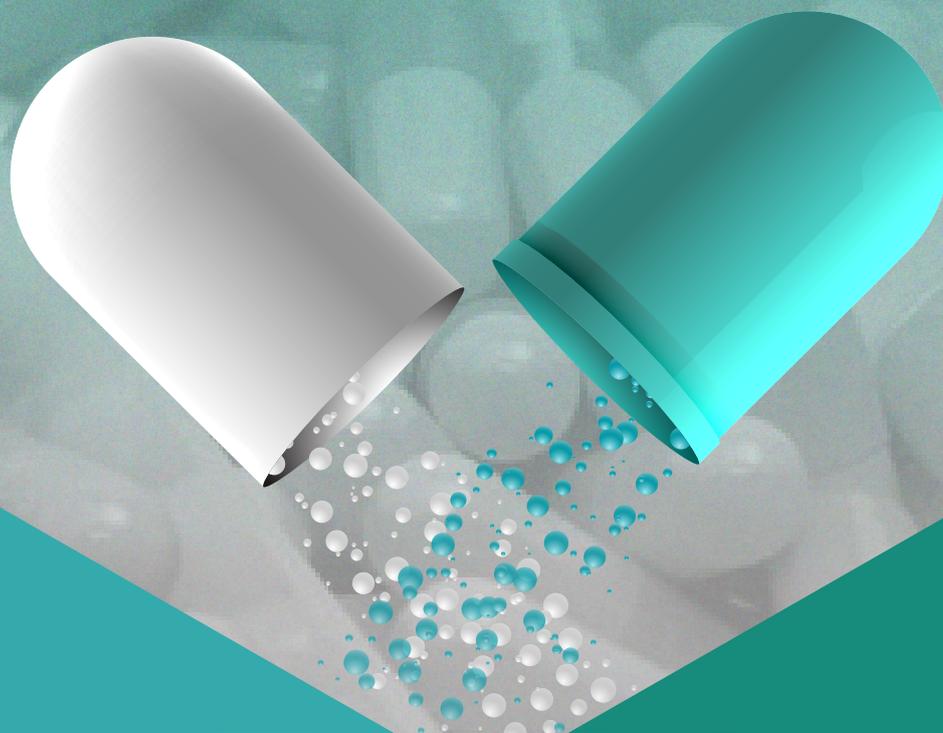


WCP

Verificação Continuada
de **Processo** em Abordagem
Contextualizada



MENTORIA
PLATINUM

Sumário

Definições.....	3
1 - Introdução.....	6
2 - Avaliação Regulatória.....	9
3 - Estratégia para produtos legados.....	12
4 - Estratégias para lançamento de novos produtos.....	15
5 - Implementação da Verificação Continuada de Processo.....	18
6 - Avaliação estatística.....	22
7 - Matriz de priorização/Cronograma de Verificação Continuada de Processo.....	31
8 - Equipe Multidisciplinar.....	36
9 - Integridade de Dados.....	40
Referências Bibliográficas.....	44
Sobre os Autores.....	46

Definições

- **Atributo Crítico de Material/Critical Material Attributes (CMA):** Propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica de um material de entrada que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição apropriada para garantir a qualidade desejada no material de saída.
- **Atributo Crítico de Qualidade (ACQ)/Critical Quality Attribute (CQA):** Propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar conforme um limite, faixa ou distribuição apropriada para garantir a qualidade desejada para o produto.
- **Atributo de Desempenho de Processo (Key Performance Indicator - KPI):** Variável de saída ou resultado que não pode ser controlada diretamente, mas é um indicador de que o processo foi executado como o esperado.
- **Atributo de Qualidade do Produto:** Característica molecular ou do produto que é selecionada por sua capacidade de indicar a qualidade do produto. Coletivamente, os atributos de qualidade definem identidade, pureza, potência, estabilidade do produto e segurança em relação aos agentes adversos. As especificações medem um subconjunto selecionado dos atributos de qualidade.
- **Capabilidade do Processo:** Análise da variabilidade do processo, bem como a comparação de sua posição relativa aos limites e centro da especificação definida para o produto.
- **Ciclo de Monitoramento do Produto:** Período de monitoramento suficientemente longo para permitir avaliar o impacto das fontes de variação entre lotes, ou seja, deve abranger toda a sazonalidade, caso haja número suficiente de lotes por um período.
- **Ciclo de Vida:** Todas as fases da vida de um produto, desde o desenvolvimento inicial e comercialização, até o produto ser descontinuado.
- **Controle de Mudanças:** Um sistema formalizado pelo qual representantes qualificados das áreas apropriadas reveem propostas de mudanças ou mudanças que podem afetar o estado validado de instalações, sistemas, equipamentos ou processos. O objetivo é determinar a necessidade de ações para assegurar e documentar que o sistema é mantido dentro do estado validado.

- **Controle em Processo:** Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle ambiental ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo.
- **FASE 1 – Desenvolvimento/Caracterização do processo:** Definição das características do produto (QTTP), identificação dos atributos críticos de qualidade (ACQ's) e definição do processo produtivo.
- **FASE 2 – Qualificação do Processo:** Compreende-se pela qualificação de instalação, utilidade e equipamento, qualificação de desempenho do processo e implementação da estratégia de controle de processo.
- **FASE 3 – Verificação Continuada do Processo – VCP:** É a evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial.
- **Limite de Alerta:** Critério pré-definido que quando excedido requer atenção, o limite de alerta precede ao limite de ação.
- **Limite de Ação:** Critério pré-definido que visa proteger a especificação do processo.
- **Parâmetro Chave de Processo/Key Process Parameter (KPP):** Parâmetro de entrada de processo. Se a faixa aceitável é excedida, pode afetar o processo, por exemplo, o rendimento ou o tempo, mas não a qualidade do produto.
- **Parâmetro Crítico de Processo (PCP)/Critical Process Parameter (CPP):** Parâmetro de processo cuja variabilidade tem impacto em um atributo crítico de qualidade.
- **Parâmetro do Processo:** Variável de entrada ou condição de processo de fabricação que pode ser diretamente controlada no processo.
- **Perfil do Produto Alvo/Target Product Profile (TPP):** É o perfil desejado e/ou as características do produto alvo, tais como uso pretendido, atributos desejados, bem como as características de segurança e eficácia.
- **Perfil de Qualidade Alvo do Produto/Quality Target Product Profile (QTPP):** Resumo prospectivo das características de qualidade de um produto que idealmente será alcançado para garantir a qualidade desejada, considerando a segurança e eficácia do produto.
- **Produtos Legados:** Produtos do portfólio da companhia que foram lançados antes da publicação da RDC 301/2019 e que não tiveram status de validade alterado após sua implementação.

- **Risco:** Qualquer circunstância na produção, controle e distribuição de um fármaco que possa causar um efeito adverso na saúde. É a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano e sua severidade.
- **Quality by design (QbD):** É uma abordagem sistemática que se inicia com objetivos pré-definidos e enfatiza o conhecimento/entendimento dos produtos, dos processos e dos controles em processos. É baseada/suportada pela ciência e pelo gerenciamento de risco da qualidade.

01

Introdução



01 Introdução

As atividades relativas à fabricação e controle de medicamentos têm sido alvo da mais intensa regulamentação e fiscalização no segmento farmacêutico, pois uma produção de qualidade é importante para se evitar erros que podem prejudicar a saúde humana.

A publicação da RDC 301/19 juntamente com suas instruções normativas resultou em muitas mudanças para as Boas Práticas de Fabricação dentro das indústrias farmacêuticas.

Diante de tantas mudanças, o fabricante do medicamento tem que entender e controlar todo o ciclo de vida do medicamento através de planejamento, avaliação dos riscos pertinentes aos processos e experimentos analisados estatisticamente até a comprovação do estado de controle através de monitoramento continuado.

De acordo com a IN 47, a definição da fase 3 da validação de processo é a seguinte: “...*verificação continuada do processo é a evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial.*”

Sendo assim, essa abordagem contempla o entendimento e o controle de todo o ciclo de vida do medicamento, por meio de um projeto baseado em planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema, avaliação de riscos e experimentos com análise estatística até que o processo esteja em estado de controle e com os atributos de qualidade para o produto estabelecidos.

O conceito de *Quality by design* ganha força e a antiga forma de desenvolvimentos de novos processos através de tentativas e erros passa a não ser mais aceita. A partir de então passamos a ter 3 fases na validação que deverá estar presente obrigatoriamente no ciclo do medicamento.

Segue abaixo as 3 fases da validação:

- **FASE 1 – Desenvolvimento do processo:** esta fase é a definição do perfil e qualidade do produto alvo, definição da formulação, da rota produtiva, métodos analíticos, categorização dos parâmetros e experimento de caracterização de processos;

• **FASE 2 - Validação do processo:** esta fase tem como objetivo demonstrar que o processo desenvolvido é reproduzível em escala comercial. É importante ressaltar que nesta etapa não são permitidos ajustes de formulação e/ou parâmetros. No entanto caso seja necessário o produto deverá retornar a fase de desenvolvimento.

• **FASE 3 - Verificação continuada do processo:** consiste em monitorar o estado de controle durante a produção comercial. Esta etapa, também, nos permite identificar fontes de variações que não foram observadas durante as fases 1 e 2 por meio do monitoramento mais amplo do processo.

As mudanças na legislação apresentam novos desafios para a indústria farmacêutica, porém traz muitos benefícios como:

- Manutenção do status de validado do produto: avaliação do estado de controle e da capacidade do processo;
- Melhor visão da performance do produto e do processo durante o período de avaliação;
- Estabelecimento de ações preventivas imediatas;
- Diminuição na reprovação de lotes;

Mas você deve estar se perguntando, como faço para definir a estratégia a ser traçada com o intuito de assegurar a melhoria contínua dos processos? Para isso te convidamos a desfrutar de todo o conhecimento referente a verificação continuada de processos, que está presente neste *e-book*.

Aproveite!

Avaliação Regulatória

02



02 Avaliação Regulatória

Antes de implementar uma verificação continuada de processo é preciso entender o que as normativas regulatórias exigem, para então implementar os conceitos na rotina da empresa.

Existem várias normativas de diferentes órgãos que podem ser usadas como base de consulta, para montar a estratégia regulatória, tendo como base principal a RDC 301/2019 e suas instruções normativas.

As principais referências regulatórias que abordam o tema são:

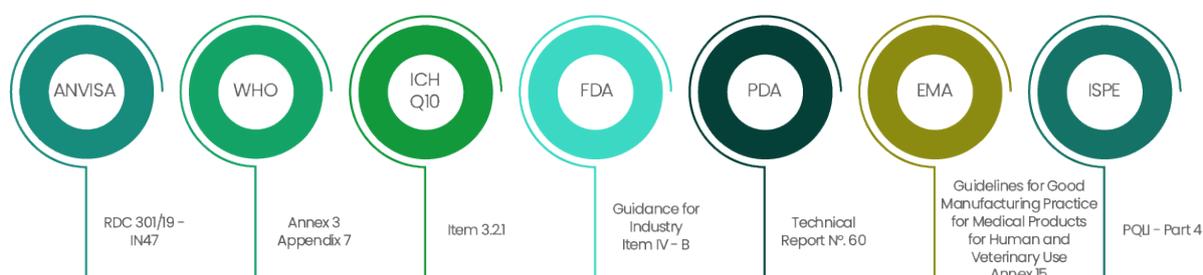


Figura 1: Referências regulatórias

Fazendo-se um comparativo das normativas citadas na figura 1, podemos observar que elas têm algumas diferenças quanto aos itens de avaliação.

Na Tabela a seguir montamos um resumo das avaliações regulatórias, conforme solicitado pela RDC 301 e IN 47 da ANVISA e pelos demais órgãos reguladores.

Resumo - Avaliações Regulatórias							
ITEM	ANVISA	WHO	ICH	FDA	PDA	EMA	ISPE
Monitorar testes: CPP, CQA, CEP, CMA e KPI	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração de Protocolo	X	X			X	X	
Análise Estatística (Variabilidade e Capabilidade)	X	X	X	X	X	X	X
Monitoramento <i>On-Going</i>	X			X	X	X	X
Definição do número de lote para avaliação estatística	X						X
Reuniões periódicas				X	X	X	
Registro de ações		X		X			X
Relatório/Documentar resultados	X				X	X	X
Procedimento/Plano/PMV		X			X	X	

Avaliando as normativas acima, elas trazem as principais premissas para a implementação da verificação continuada. É muito importante fazer uma harmonização entre os requerimentos regulatórios, no entanto as premissas advindas da RDC 301/2019 são primordiais para a definição da estratégia a ser implementada, as demais são complementares.

Um ponto também a ser considerado dentro das regulamentações, é a avaliação de uma estratégia que abranja os produtos legados e também para os novos produtos. Em seguida será abordado mais afundo esses temas.

03 Estratégia para produtos legados



03 Estratégia para produtos legados

A aplicação da verificação continuada de processo para produtos legados depende da conclusão quanto ao estado de controle. Pode ser o caso de produtos legados serem bem controlados e não muitas ações serem necessárias, entretanto essa decisão deve ser baseada em dados históricos, juntamente com uma amostragem adicional caso necessária.

Uma sugestão de avaliação seria a criação de critérios para determinar a priorização dos produtos para monitoramento através da verificação continuada de processos. Alguns critérios que podem ser utilizados são:

- Registro de não conformidades;
- Reclamações de mercado;
- Volume de produção;
- Avaliação da variabilidade do processo;
- Acúmulo de controle de mudanças.

Uma outra estratégia seria a verificação de dados históricos através dos relatórios de revisão da qualidade do produto, para se avaliar o estado de controle dos produtos.

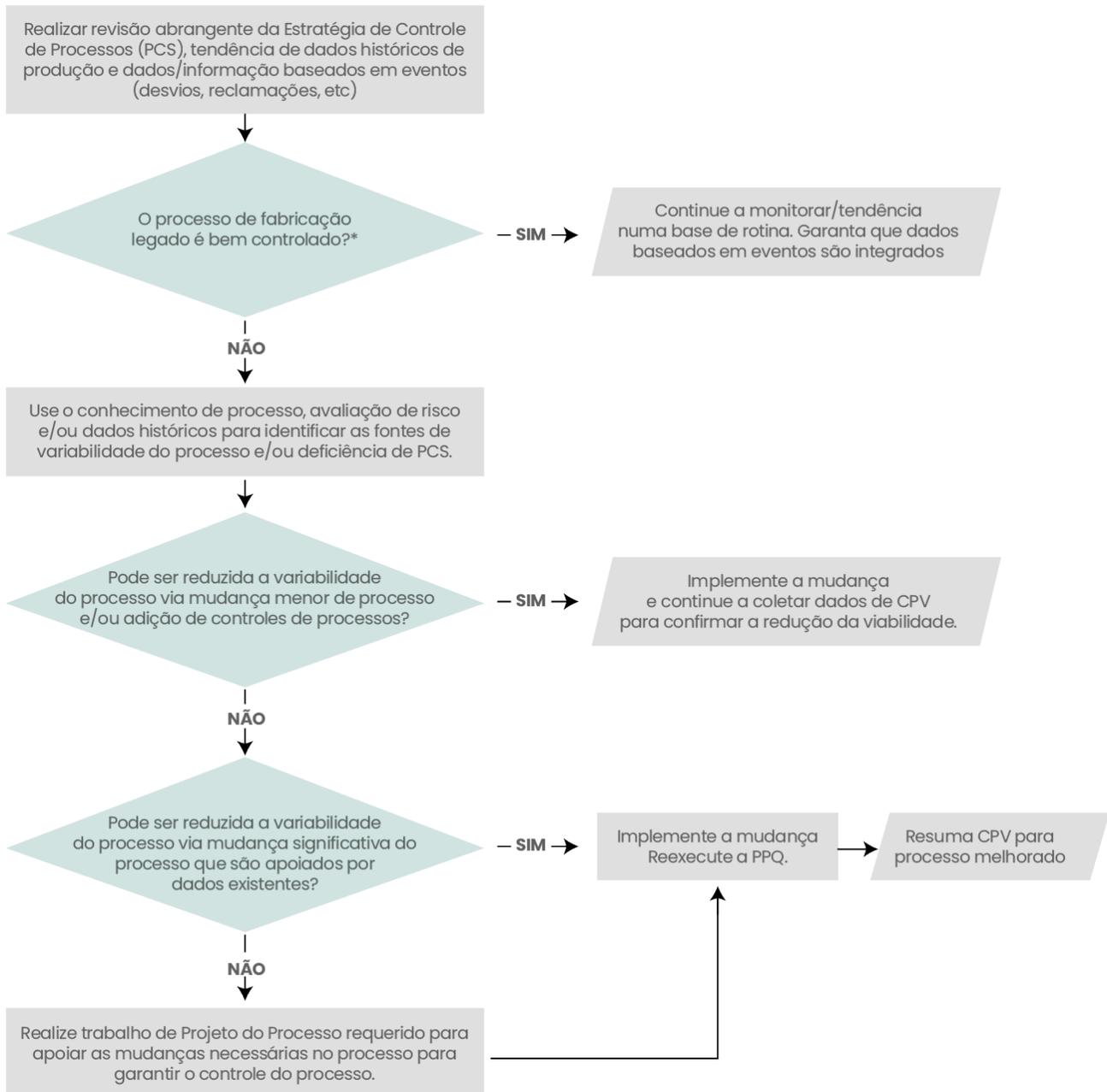
A partir desta avaliação os produtos legados poderão ser categorizados em A, B e C.

Grupo A: o produto legado está bem controlado e seu desempenho comercial está dentro do controle. No caso A, nada além da Revisão da Qualidade do Produto (RQP) que já é realizada precisará ser feita. Portanto, neste caso, não será necessária a realização de verificação continuada. O conhecimento do processo foi adquirido com a prática.

Grupo B: o produto legado não aparenta estar dentro de controle – a análise estatística infere que o processo não está controlado. No caso B, a análise estatística dos dados históricos do processo aponta para a possibilidade de falha, mas na prática esta nunca ocorreu. Neste cenário, a estratégia de controle do processo deve ser alterada, intensificando, para um maior volume de amostragem, altere a análise do produto para “A” ou “C”.

Grupo C: o produto legado não está dentro de controle – os dados históricos apontam desvios, reclamações confirmadas, com origem (causa raiz) relacionada ao processo produtivo. No caso C, será necessária a identificação da fonte de variação, seu controle, ou nos piores casos até mesmo o redesenho do processo. Se alterações ao processo forem necessárias, estas devem passar pela Fase 1 (redesenho do processo).

O *Technical Report* número 60 do PDA também traz uma estratégia que pode ser utilizada para produtos legados, conforme fluxograma abaixo:



Fonte: Technical Report N°. 60: Process Validation: A Lifecycle Approach

Em um contexto geral as estratégias acima apresentadas são baseadas em gerenciamento de riscos onde os produtos são classificados e categorizados dentro dos grupos.

Dessa forma, é estabelecida a priorização de avaliação de quais produtos iniciarão o monitoramento de verificação continuada, quais estão controlados estatisticamente, e aqueles que não requerem demais ações.

04 Estratégias para lançamento de novos produtos

De acordo com o ICH Q8 (R2) *Quality by Design* é definido como “uma abordagem sistemática para o desenvolvimento, que começa com objetivos predefinidos e enfatiza o entendimento do produto e o controle do processo, com base em fundamentação científica sólida e gestão de risco de qualidade”.

Segundo os requerimentos regulatórios, o medicamento deve ser concebido por meio de um planejamento consistente que vise a implementação e manutenção de atributos de qualidade apropriados sem esquecer da melhoria contínua.

O desenvolvimento realizado a partir dos conceitos do *QbD* pode se basear, mas não se limitar a:

- Conhecimento aprofundado a respeito da formulação do medicamento como correlação de princípios ativos, excipientes e sistema conservante;
- Conhecimento a respeito do material de embalagem, como recipiente de armazenamento e sistema de fechamento utilizado;
- Conhecimento da estabilidade do medicamento;
- Estabelecimento do perfil de qualidade do produto (QTTP);
- Definição dos atributos críticos da qualidade (CQA);
- Estipulação de parâmetros críticos de processo (PCP);
- *Design Space*.

O conhecimento a respeito da formulação, do material de embalagem e da estabilidade do medicamento são essenciais para o entendimento do comportamento que será observado no processo produtivo e para definição dos QTTPs e CQAs.

QTTP: O perfil de qualidade do produto (QTTP) está relacionado ao estabelecimento de atributos que definam a eficácia e segurança terapêutica do medicamento sobre a perspectiva do paciente, como por exemplo via de administração, dose e sistema de liberação, são parâmetros irrevogáveis ao medicamento desenvolvido que precisam ser respeitados.

CQA'S: Os atributos críticos da qualidade (CQA), são as características estabelecidas para o medicamento que podem ser mensuradas, como as propriedades físicas, químicas e microbiológicas, como por exemplo teor, carga microbiana, impurezas, entre outros, e devem estar de acordo com parâmetros e faixas aprovados com o intuito de garantir a qualidade desejada para o medicamento.

PCP'S: Os parâmetros críticos de processo (PCP) correspondem aos parâmetros

que podem interferir nos CQAs, são parâmetros de processo que precisam ser acompanhados de perto, pois sua variabilidade pode acarretar impacto deletério à qualidade do medicamento.

Design Space: Pode ser definido como o espaço multidimensional em que variáveis conhecidas podem ocorrer sem comprometimento da qualidade do medicamento, este espaço abrange parâmetros de processo, materiais envolvidos e especificações, sendo estabelecido visando o entendimento do produto e estimativa de seu comportamento frente a mudanças, proporcionando o monitoramento do medicamento por meio do acompanhamento da qualidade estipulada para cada lote.

A implementação de conceitos de *QbD* como QTTPs, CQAs, PCPs e *Design Space* representam uma mudança considerável na forma de concepção de novos medicamentos pela indústria farmacêutica que vem sendo realizada de maneira tímida pelas empresas devido muitas vezes a sua complexidade e falta de conhecimento prático, mas é importante ter em vista que mesmo não sendo aplicados na sua totalidade o conceito *QbD* pode ser utilizado para otimização do desenvolvimento e para garantir o estado de controle em todo o ciclo de vida do medicamento.

Além de maior importância e visibilidade para o desenvolvimento de novos produtos as empresas precisam também se adequar a outras mudanças relacionadas ao acompanhamento do ciclo de vida do medicamento como na qualificação de desempenho e verificação continuada dos processos.

Em contemplação a esta nova abordagem da qualidade a IN 47/19 traz direcionamentos a respeito de estratégias de validação de processo pautada no ciclo de vida do medicamento, de maneira a dividi-la em três fases:

- **FASE 1** – Desenvolvimento
- **FASE 2** – Validação do processo de fabricação
- **FASE 3** – Verificação continuada de processo

A execução do estudo de Desenvolvimento do Processo (Fase 1) tem início com a avaliação inicial do processo de fabricação do produto, através da análise de riscos, a fim de determinar o escopo dos estudos, ou seja, os aspectos críticos relacionados as etapas dos processos que impactam significativamente na qualidade dos produtos, para os quais deverão ser direcionados os esforços de verificação.

Deve ser dada uma pontuação para cada um dos critérios levantados, de acordo com escalas padronizadas em procedimento, cada risco avaliado deverá ser minimizado através de testes, procedimentos, ou outras soluções aplicáveis. O Gerenciamento de Risco é um documento vivo, o qual tem início na Fase 1, segue sendo utilizado na Fase 2 e poderá ser revisado durante a Fase 3.

Implementação da Verificação Contínua da de Processo

05



05

Implementação da Verificação Contínua de Processo

De acordo com a Instrução normativa IN 47/2019, no artigo 78 diz que os fabricantes devem monitorar a qualidade dos produtos para assegurar que o estado de controle é mantido durante todo o ciclo de vida.

No perguntas & respostas da consulta pública Nº 653 descreve-se que na fase 3 devem ser monitorados os CQA's e CPP's da fase 2, até que se adquira confiança estatística do seu controle.

Cada empresa deve estabelecer sua estratégia para a implementação da Verificação Contínua de Processo.

Baseado no ISPE, uma estratégia que pode ser utilizada, é a criação de um programa de monitoramento, no qual os dados devem ser analisados até que o processo se apresente estável e uma quantidade de dados suficientes (minimamente 25 dados ou lotes) seja acumulada para suportar cálculos de limites de controle estatísticos significativos. Na fase subsequente, o processo pode ser monitorado e melhorias podem ser identificadas visando reduzir a variabilidade do processo.

No PDA sugere-se a obtenção de dados de 20 a 30 lotes antes de se calcular os limites de controle estatístico para avaliar se o processo está sob controle.

Os limites de controle estatístico do processo refletem o limite da operação típica. Normalmente, esses limites são baseados em critérios estatísticos ou podem ser baseados em um conhecimento profundo da operação de uma unidade, a fim de detectar mudanças no processo. Eles se destinam a detectar mudanças inesperadas no processo de fabricação (causas especiais) que não são variações naturais do processo.

Limites de controle "temporários" ou "preliminares", baseados em dados históricos, experiência prévia e compreensão do processo podem ser usados até que dados suficientes estejam disponíveis.

O objetivo da verificação contínua de processo é identificar tanto tendências positivas quanto negativas. A tendência negativa deve ser identificada antes que ela afete a qualidade do produto para evitar a ocorrência de desvios. A identificação de tendências positivas onde a variabilidade foi reduzida, fornece a oportunidade para capturar e reproduzir uma melhoria.

Uma implementação estratégica também deve levar em consideração a utilização de ferramentas estatísticas apropriadas e práticas para o programa de monitoramento e regras estatísticas devem ser determinadas para o monitoramento e análise de tendências.

O nível de esforço, formalidade e documentação de uma investigação em um resultado fora de um limite de controle de processo estatístico deve ser proporcional ao risco para a qualidade do produto. O controle estatístico do processo deve garantir a consistência contínua e a qualidade previsível do produto, identificando mudanças no processo antes de levarem a valores fora dos critérios/faixas de aceitação.

Documentação da verificação continuada de processo

Conforme Artigo 80 da Instrução Normativa Nº47 a verificação continuada de processo deve ser conduzida sob um protocolo aprovado ou documentos equivalentes e um relatório correspondente deve ser preparado para documentar os resultados obtidos.

Cada empresa deve determinar os itens que estarão presentes no protocolo e relatório.

Nos itens abaixo seguem algumas sugestões:

Protocolo de verificação continuada de processo

- **Capa:** Contendo título com nome do produto e concentração, código, número de páginas, assinaturas de elaboração, revisão e aprovação.
- **Índice:** Descrever os itens do documento e a página correspondente.
- **Objetivo:** Descrever sucintamente os objetivos aos quais se destina o documento.
- **Alcance:** Descrever o produto ao qual se aplica o estudo.
- **Responsabilidades:** Descrever as responsabilidades de cada setor em relação ao VCP.
- Seleção de atributos e parâmetros a serem verificados/monitorados.
- **Avaliação estatística:** Definir quais serão as análises/ferramentas estatísticas realizadas para cada atributo e/ou parâmetros a ser avaliado.
- **Referências:** Relacionar os documentos, legislações usadas como referências para elaboração do protocolo.
- **Histórico de alterações:** Descrever todas as alterações que foram realizadas em cada revisão do documento.

Relatório de Verificação Contínua de Processo:

- **Capa:** Contendo título com nome do produto e concentração, código, número de páginas, assinaturas de elaboração, revisão e aprovação.
- **Índice:** Descrever os itens do documento e a página correspondente.
- **Objetivo:** Descrever sucintamente o objetivo ao qual se destina o documento.
- **Alcance:** Descrição do produto a qual o documento se aplica.
- **Coleta de dados, análise estatística e avaliação de resultados:** Descrição dos dados coletados e das análises e avaliações realizadas.
- **Conclusão:** Descrever se o produto está ou não em estado de controle.
- **Histórico de alterações:** Descrição de todas as alterações que foram realizadas em cada revisão do documento.
- **Coleta de dados, análise estatística e avaliação de resultados:** Descrição dos dados coletados e das análises e avaliações realizadas.
- **Conclusão:** Descrever se o produto está ou não em estado de controle.
- **Histórico de alterações:** Descrição de todas as alterações que foram realizadas em cada revisão do documento.

Avaliação estatística

06



06 Avaliação estatística

A estatística é a ciência responsável pelo planejamento de amostras, coleta e organização dos dados, para que o conhecimento gerado a partir destas possa subsidiar a tomada de decisão. Essa é uma das principais ferramentas para o monitoramento da qualidade de produtos e processos, uma vez que o seu principal objeto de estudo são as variações dos dados.

Segundo Juran, a “Qualidade deve ser planejada, mas é atingida pela adequação ao uso”; ou seja, a melhoria contínua da qualidade é possibilitada pelo seu monitoramento, aperfeiçoamento da rotina a partir do planejamento, controle e melhoria ao longo do ciclo de vida dos produtos.

Na VCP é necessário monitorar os atributos críticos de qualidade e de processos para confirmar que os produtos se mantêm em estado de controle estatístico durante todo o seu ciclo de vida, assegurando que as variações entre os lotes são esperadas e que não há tendências negativas que possam impactar na qualidade final dos produtos comercializados.

As ferramentas estatísticas mais utilizadas na VCP são as cartas de controle, acompanhadas das avaliações de normalidade dos dados, avaliação de outliers e da capacidade de processos. Entretanto, antes de elaborar as cartas de controle deve-se avaliar os dados quanto a sua normalidade e avaliação de outliers.

A Distribuição Normal

A aparência visual de uma distribuição normal é uma curva simétrica unimodal em forma de sino, como demonstrado na figura abaixo. É esperado que os valores do conjunto de dados se concentrem com probabilidades diferentes, considerando 3σ abaixo e acima das medidas de tendência central.

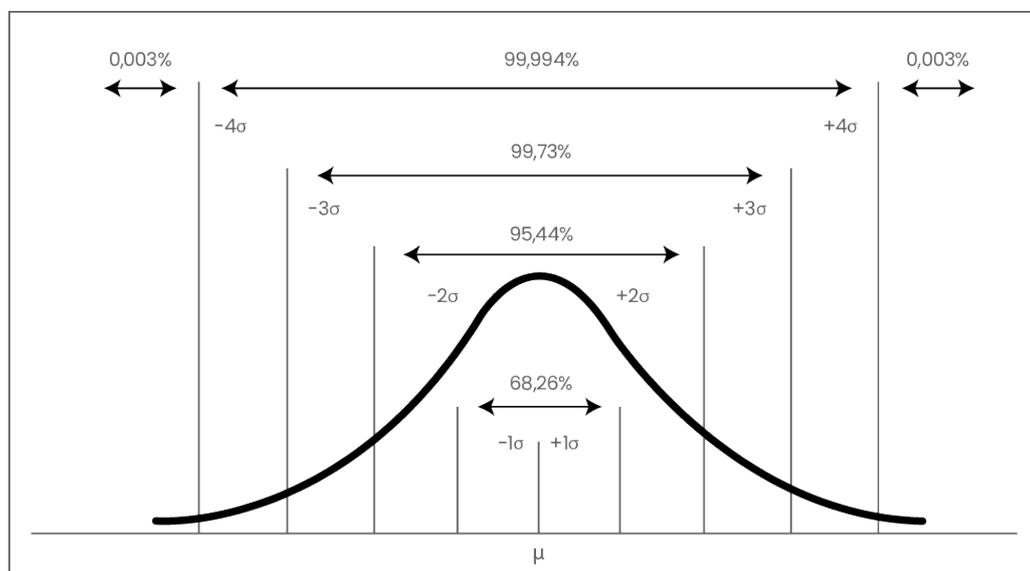


Figura - Probabilidade de distribuição

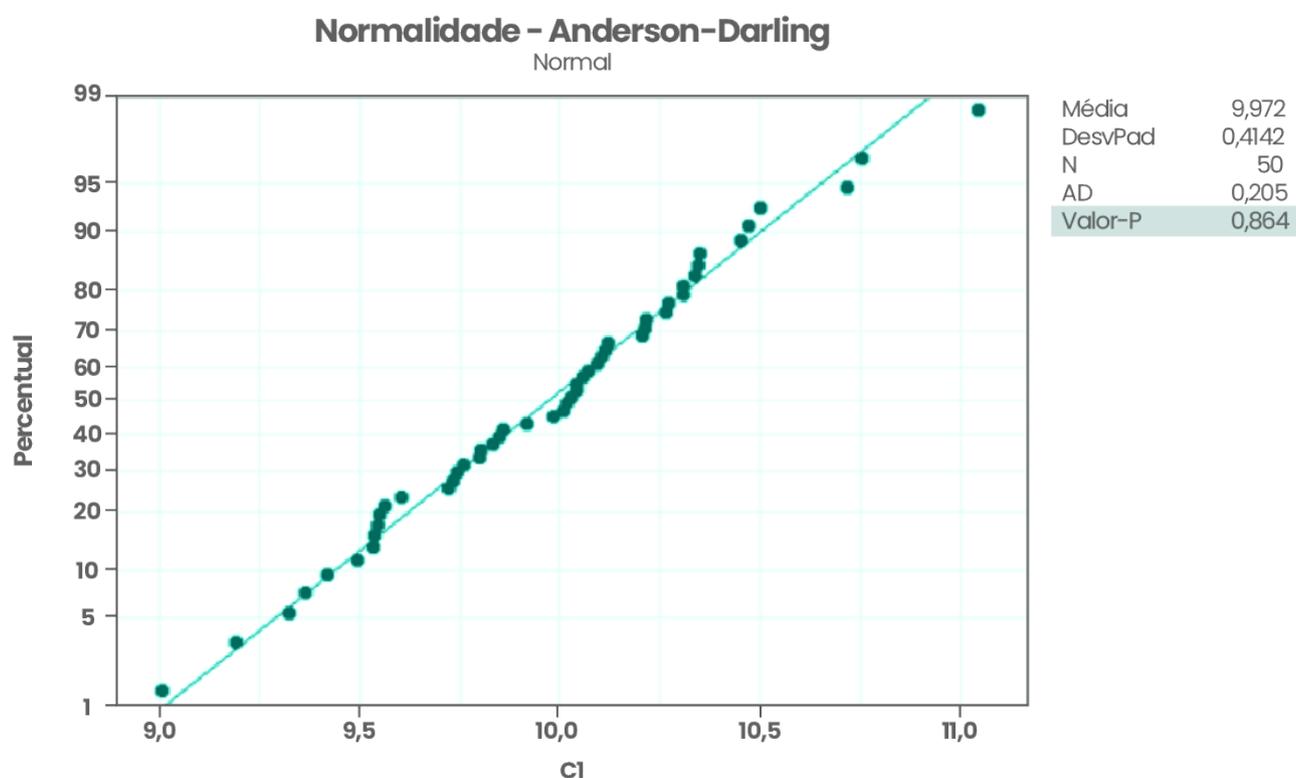
Considerando o gráfico acima pode-se interpretar o desvio padrão de uma distribuição normal, uma vez que 68,26% dos valores populacionais estão distribuídos entre os limites definidos pela média $\pm 1\sigma$; 95,44% dos valores populacionais estão distribuídos entre os limites definidos pela média $\pm 2\sigma$; 99,73% dos valores populacionais estão distribuídos entre os limites definidos pela média $\pm 3\sigma$.

A distribuição normal representa o comportamento de vários processos/ produtos, a partir dos dados coletados continuamente, podendo ser empregada para avaliação de atributos, tais como: peso, volume de conteúdo, resultados analíticos (teor, pH, viscosidade), entre outros.

Teste de Normalidade dos dados

Antes de iniciar qualquer avaliação estatística é necessário confirmar que os dados tendem à normalidade. Essa avaliação é importante, pois para a inferência estatística, usando os testes apresentados neste capítulo, é necessário presumir a normalidade dos dados, para que esses se ajustem aos modelos de distribuição normal.

Os testes mais comuns em calculadoras estatísticas como o Minitab, Action Stat e JMP são os testes de normalidade por *Anderson Darling* (AD), *Ryan Joiner* (RJ) e *Kolmogorov-Smirnov* (KS).



Exemplo de Teste de Normalidade por Anderson-Darling.

Baseado no exemplo acima, o Valor-P do teste de normalidade apresenta resultado $> 0,05$. dessa forma consideramos que os dados tendem à normalidade (hipótese nula). Se o resultado fosse Valor-P $< 0,05$ poderíamos considerar os dados como não-normais (hipótese alternativa).

O valor-p é o valor de significância mais importante e mais usado em testes de hipóteses, permitindo estabelecer a significância estatística de um resultado. O Valor-P permite verificar se a amostra é consistente com a hipótese nula, dado um certo nível de significância.

Para a decisão de qual teste aplicar, pode-se utilizar como referência a tabela a seguir, na qual indica o melhor teste a partir do número de observações/dados (N) populacionais.

TIPO	CARACTERÍSTICAS	N (Nº DE DADOS)
AD	Este teste é baseado na função de distribuição acumulada empírica. Mais eficaz na detecção de desvios nas caudas da distribuição	≥ 20
RJ	Cálculo da correlação entre os dados e as contagens normais de seus dados. Se o coeficiente de correlação estiver próximo de 1, a população tende a ser normal. Semelhante ao teste de normalidade de <i>Shapiro-Wilk</i> (SW)	≤ 50
KS	Este teste é baseado na função da distribuição acumulada empírica.	> 50

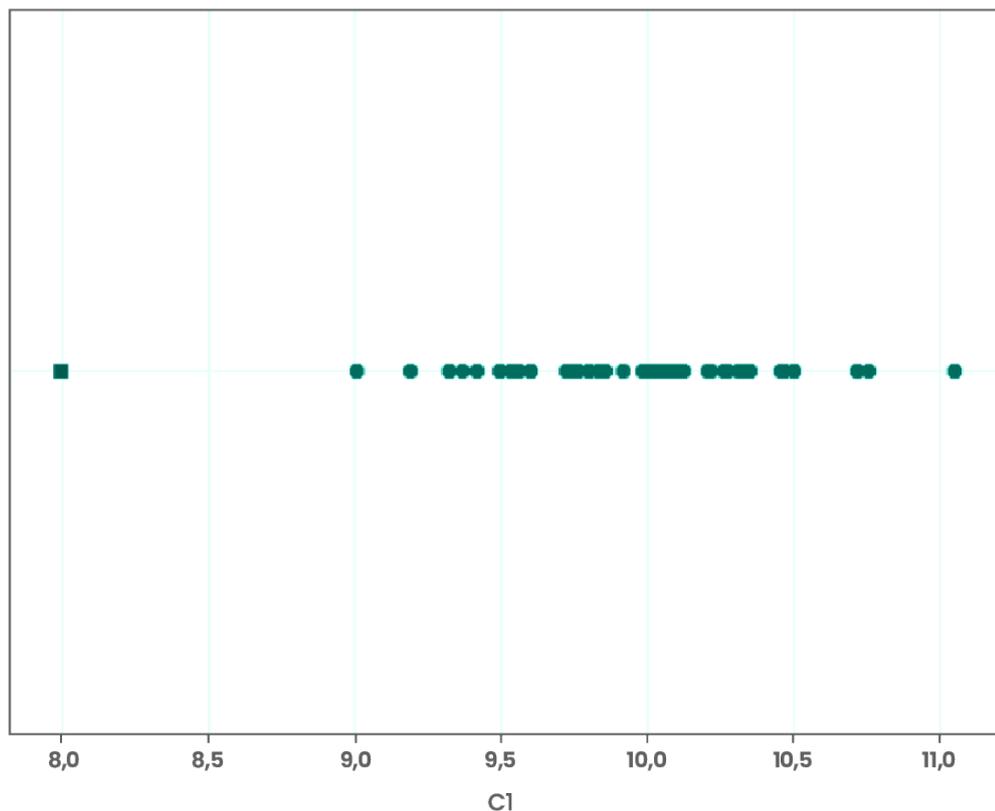
Tabela – Testes de normalidade.

Outliers

Nos dados coletados é possível que ocorram valores atípicos, os quais são chamados, em estatística, de outliers ou valores aberrantes.

Para avaliação da presença de outliers é possível utilizar os testes de Dixon (Teste Q) ou Grubbs. Ambos são capazes de identificar outlier no conjunto de dados. Use o teste de Grubbs quando não souber se os dados possuem valores atípicos. Já o teste de Dixon pode ser usado quando souber que há dados atípicos, uma vez que este é projetado para superar o efeito de mascaramento que vários outliers potenciais podem causar.

Gráfico Outlier de CI



Teste de Grubbs			
Mín	Máx	G	P
8,00	11,05	3,91	0,001

No gráfico acima representamos um teste de outlier por Grubbs no qual foi identificado um resultado (8,00) como outlier do conjunto de dados. Geralmente os outliers são representados por pontos em vermelho ou asteriscos na representação gráfica gerada por calculadoras estatísticas como o Minitab, por exemplo.

Os outlier identificados devem ser tratados a fim de evitar tendências negativas no processo e qualidade dos produtos, impactando a qualidade final desses. Portanto, quando há a confirmação de um outlier é necessário que seja investigado e corrigido prontamente. Sugere-se as ações descritas na tabela a seguir:

CAUSAS	AÇÕES POSSÍVEIS
Erro de digitação	Corrija o erro e analise os dados novamente.
Falha no processo	Realize investigação para identificação da causa raiz.
Fator faltante	Avalie se você não se esqueceu de um fator que afeta o processo. Por exemplo: Densidade, transformação de unidade de medidas.
Ocorrência aleatória	Investigue o processo e o outlier para determinar se o outlier ocorreu aleatoriamente. Avalie o impacto do outlier nos resultados.

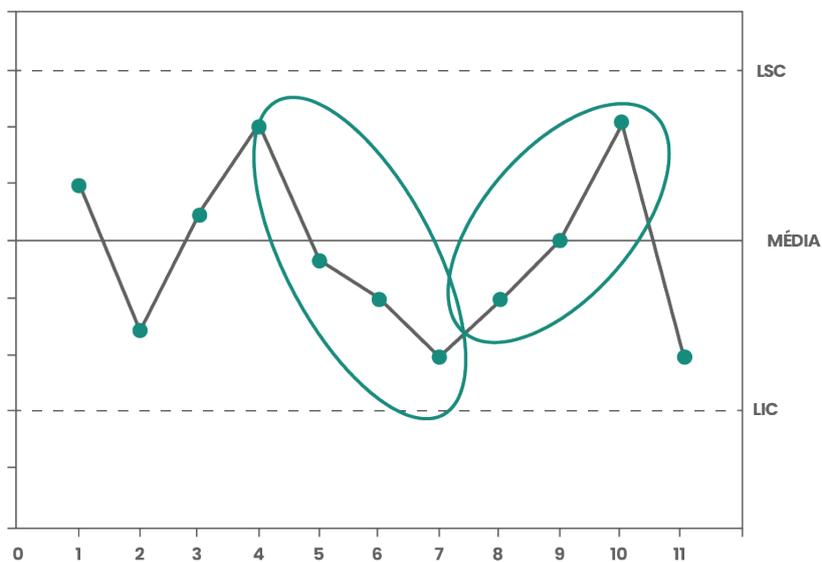
Tabela - Tratativas para Outliers

Cartas de Controle

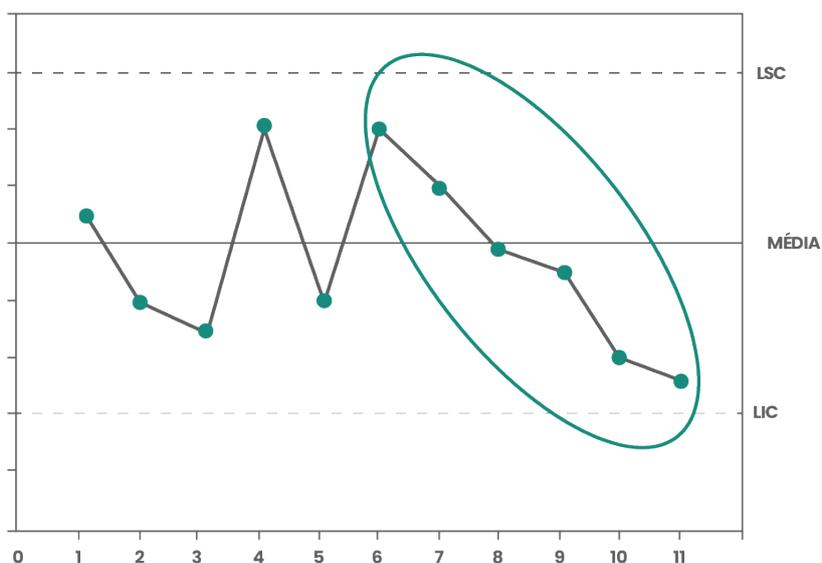
As cartas de controle são ferramentas estatísticas para avaliação do estado de controle de processos e produtos. São compostas por uma linha que representa a média no processo, uma linha superior (LSC) e uma linha de limite inferior (LSI) de controle estatístico de processo.

É possível avaliar tendências nos processos, considerando a presença de:

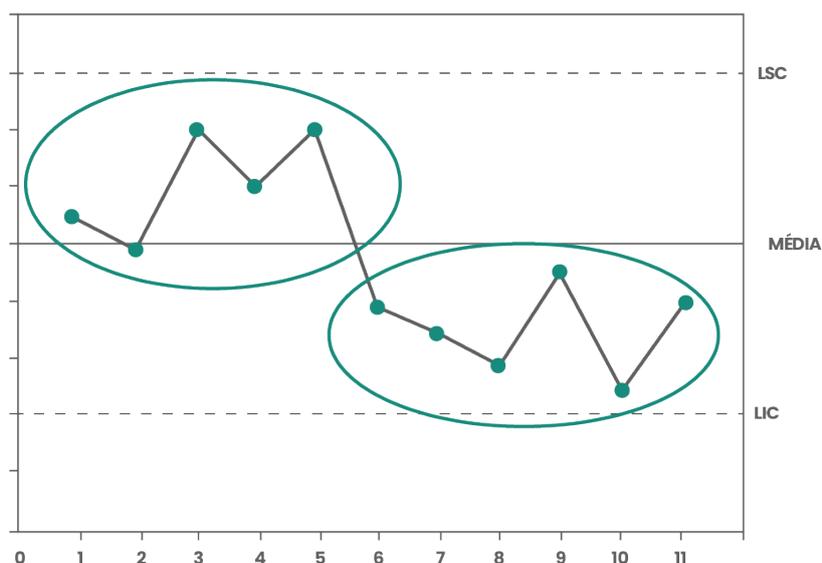
Periodicidade: São relativas a "subidas" e "descidas" dos resultados em intervalos regulares de tempo.



Tendência: Se os pontos se direcionam nitidamente para cima ou para baixo do gráfico, podem ser crescentes ou decrescentes.



Estratificação: Se houver mudança no nível de desempenho do processo, pode-se operar por um período abaixo da linha central e posteriormente acima da linha central, caracterizando a operação do processo em turnos diferentes.



As calculadoras estatísticas executam o conjunto de 8 regras de Nelson para identificação do controle estatístico do processo. Os testes incluem a avaliação da presença de um ponto mais do que 3σ de distância da média, além da avaliação dos pontos presentes que possam identificar que o processo está fora de controle estatístico.

As cartas de controle são utilizadas tanto para amostras individuais quanto para amostras com subgrupos, sendo a aplicação correta conforme as tabelas a seguir:

TIPO	USO
Carta I	Usada para rastrear o nível do processo e para detectar a presença de causas especiais
Carta AM	Usada para rastrear a variação do processo e para detectar a presença de causa especiais. Baseada na amplitude móvel.

Tabela - Tipos de Cartas de Controle para Amostras Individuais

TIPO	USO
Carta Xbarra	Usada para rastrear o nível do processo e para detectar a presença de causas especiais que afetam a média
Carta R	Usada para rastrear a variação do processo e detectar variações inesperadas. Baseado na amplitude. Se o subgrupo ≤ 8 .
Carta S	Usada para rastrear a variação do processo e detectar variações inesperadas. Baseado no desvio padrão. Se o subgrupo ≥ 9 .
Carta Zona	Usada para detectar variação inesperada. Baseado em níveis de desvios (1, 2, 4 desvios padrão a partir da linha central)

Tabela - Tipos de Cartas de Controle para Amostras com Subgrupos

Capacidade de Processo

O teste de capacidade de processo é utilizado para diagnosticar a capacidade de um processo em atender aos limites estipulados.

A análise da capacidade de processo é caracterizada como uma inferência sobre o processo a partir dos dados históricos, por isso, geralmente são realizadas as etapas anteriores que envolvem o planejamento de amostras, coleta de amostras, avaliação da estabilidade estatística pelas cartas de controle, avaliação da normalidade de dados e tratamento de dados (caso estes não sejam normais).

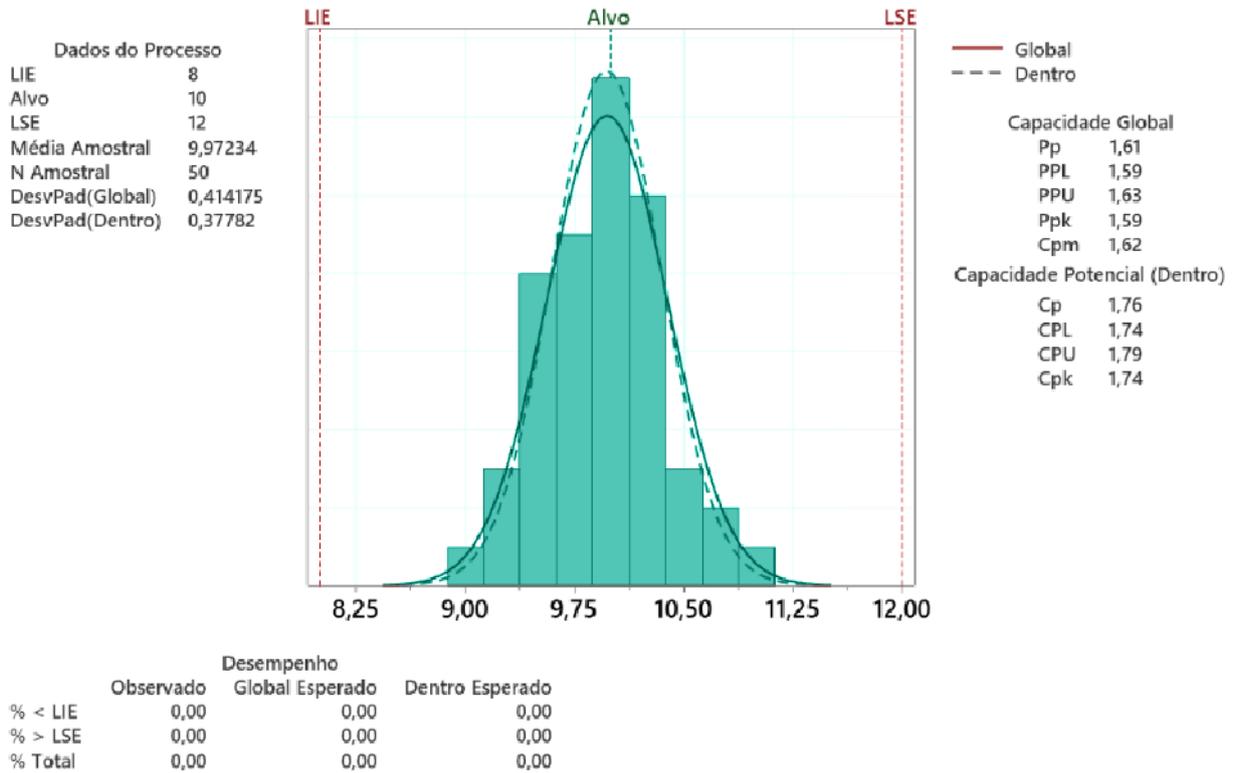
A partir desta avaliação é possível concluir que:

- Processo incapaz: $Cpk < 1,00$ e $Ppk < 1,00$
- Processo aceitável: $1 \geq Cpk \geq 1,33$ e $1 \geq Ppk \geq 1,33$
- Processo capaz: $Cpk > 1,33$ e $Ppk > 1,33$

O índice de Cpk se refere a variabilidade a curto prazo e o índice de Ppk se refere a variabilidade a longo prazo. Portanto, o valor de Cpk somente pode ser considerado quando há a confirmação de que o processo está sob controle estatístico.

Relacionado à estratégia de verificação continuada de produtos legados, podemos considerar o processo de grupo A ($Cpk > 1,33$ e $Ppk > 1,33$) como um processo capaz, grupo B ($1 \geq Cpk \leq 1,33$ e $1 \geq Ppk \leq 1,33$) como um processo aceitável e grupo C ($Cpk < 1,00$ e $Ppk < 1,00$) como um processo incapaz.

Relatório de Capacidade de Processo



A dispersão do processo real é representada por 6 sigma

Exemplo de teste de capacidade para dados normais.

Conforme abordado neste capítulo, para uma boa avaliação estatística faz se necessário minimamente a avaliação da normalidade dos dados, presença de outliers, estado de controle dos dados (cartas de controle) e verificação da capacidade do processo.

**Matriz de Priorização/
Cronograma de Verificação
Continuada de Processo**

07



07

Matriz de priorização/ Cronograma de Verificação Continuada de Processo

Sabendo que a verificação continuada de processo é um elemento chave do sistema de qualidade e entendendo que ela nasce a partir do conhecimento do produto e da compreensão do processo, podemos empregar ferramentas de análise de risco para construção de uma matriz/cronograma, sólido, robusto e totalmente baseado nas particularidades de cada produto e cada companhia.

A gestão de riscos fornece métodos documentados, transparentes e reproduzíveis para realizar as etapas do processo de verificação continuada com base no conhecimento atual sobre a avaliação da probabilidade, severidade e, às vezes detectabilidade do risco. As possíveis etapas usadas para iniciar e planejar um processo de gestão de riscos da qualidade podem incluir os seguintes itens:

- Definir o produto objeto a ser estudado, incluindo informações pertinentes que identificam o potencial de risco;
- Reunir informações básicas e/ou dados sobre o perigo potencial, relevantes para a avaliação do risco;
- Especificar um cronograma, resultados e nível apropriado de tomada de decisão para o processo de gerenciamento de risco.

Para que seja implementada a estratégia de verificação continuada de processo (VCP) é necessário que cada empresa defina um cronograma/matriz de priorização de entrada dos produtos nessa fase da validação. Mas, a grande questão é, como elaborar esse cronograma?

O objetivo deste capítulo é trazer a estratégia de elaboração, totalmente baseada no conceito de Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ), explanando sobre conceitos adaptáveis para diferentes realidades, através de um exemplo simples.

Construção do Cronograma

Para a construção da matriz precisamos compreender que o estágio 3 do ciclo de vida do produto, reúne a maioria dos dados do processo, apresentando uma oportunidade de analisar estatisticamente, e permitindo uma compreensão profunda do processo.

Quando se pensa na implementação da verificação continuada de processo, uma abordagem de gerenciamento de risco de qualidade colabora para a assertividade e robustez na tomada de decisão para a definição do cronograma, principalmente quando se pensa em produtos legados. Produtos que possuem alta demanda produtiva, produtos que possuem alto índice de desvios e produtos que apresentam alta variabilidade, são opções válidas como primeiras escolhas

Um Número de Prioridade de Risco (NPR) pode ser calculado com base nos dados de desenvolvimento, compreensão do processo, dados históricos de desempenho, desvios (não conformidades) dos produtos e reclamações de mercado (SAC). Mediante ao cenário mapeado, deve-se definir a prioridade para o monitoramento.

Após todo esse levantamento, a empresa deve desenvolver formas de atribuir diferentes pontuações ou classificações para cada uma das diferentes respostas que se possa ter a partir dos dados levantados. A estratégia de priorização dos produtos pode levar em conta o NPR obtido, atribuindo prioridade aos maiores números. Dessa forma, a empresa conseguirá elaborar o seu cronograma, iniciando pelos produtos mais críticos e seguindo com todos os demais, em tempo oportuno.

Inúmeras são as matrizes que podem ser elaboradas com as informações obtidas, de acordo com a necessidade da empresa, como sugestão de ferramenta será apresentada a utilização da Matriz GUT, avaliando as informações citadas anteriormente.

GUT

Matriz de Priorização de GUT (Gravidade x Urgência x Tendência) foi proposta por Charles H. Kepner e Benjamin B. Tregoe, em 1981 como uma das ferramentas utilizadas na solução de problemas. É uma ferramenta de qualidade usada para definir prioridades dadas as diversas alternativas de ação.

O objetivo desta ferramenta é priorizar as ações de forma racional, permitindo escolher a tomada de decisão menos prejudicial, levando em consideração os seguintes critérios:

- **Gravidade:** Representa o impacto do parâmetro analisado caso ele venha a acontecer, verificando sempre seus efeitos a médio e longo prazo. Neste item deve-se compreender principalmente a classe terapêutica. Sugere-se por exemplo que a empresa realize a listagem de todas as classes e verifique qual o pior caso, atribuindo a este o valor de 5. Por exemplo:

CLASSES	ÍNDICE
Penicilina	5
Hipertensivos	4
Anti-inflamatórios	3

• **Urgência:** Representa o prazo, o tempo disponível ou necessário para avaliar um determinado parâmetro. Quanto maior a urgência, menor será o tempo disponível para resolução. É recomendado que seja feita a seguinte pergunta: “A elaboração deste VCP pode esperar ou deve ser realizada imediatamente?”. Sugere-se realizar uma relação entre o tempo que o produto foi validado e seus status de controle, através da Revisão da Qualidade do Produto. Esta avaliação deverá levar em consideração os itens descritos no RQP destacando-se os dados históricos, SAC e não conformidades.

Status do RQP	ÍNDICE
Processo fora de controle	5
Processo em acompanhamento	4
Processo sob controle	3

• **Tendência:** Representa o potencial de crescimento do problema, a probabilidade de um parâmetro sair fora de controle em um determinado tempo. É a avaliação da tendência de crescimento, redução ou desaparecimento do problema. Recomenda-se fazer a seguinte pergunta: “Se eu não realizar a VCP, ele vai afetar um maior número de lotes produzidos?”. Deve-se levar em consideração principalmente a quantidade de lote afetados (que serão liberados) sem o devido acompanhamento. Para empresas que possuem um programa de controle de produção, este pode ser verificado para entender qual produto será produzido em maior quantidade. Se este fator não pode ser analisado, sugere-se uma verificação no histórico dos últimos dois anos, a fim de determinar qual produto foi mais produzido e possui a maior tendência a atingir o mercado.

Produção nos próximos 6 meses programadas em lotes	ÍNDICE
12	5
10	4
8	3

As notas devem ser atribuídas seguindo a seguinte escala crescente: nota 5 para os maiores valores e 1 para os menores valores. Ou seja, um problema extremamente grave, urgentíssimo e com altíssima tendência a piorar com o tempo receberia uma pontuação da seguinte maneira:

Gravidade = 5 | Urgência = 5 | Tendência = 5

Ao final da atribuição de notas para os problemas, seguindo os aspectos GUT, faz-se necessário produzir um número que será o resultado de toda a análise e que definirá qual o grau de prioridade no cronograma.

O cálculo é feito da seguinte forma: pega-se os valores dos índices adquiridos e multiplica-se desta maneira $(G) \times (U) \times (T)$. Para o exemplo acima, o produto desta multiplicação seria = 125, ou seja, o fator de prioridade deste produto, segundo a Matriz GUT será 125. O que, dentro de uma comparação com outros produtos, indicará se ele é ou não o mais urgente a ser avaliado.

Equipe

Multidisciplinar

08



08 Equipe Multidisciplinar

A execução e gestão da Verificação Continuada de Processo envolve uma série de atividades, que por sua diversidade de conhecimentos sugere a necessidade de uma equipe multidisciplinar, onde profissionais de expertises, qualificações técnicas e vivências distintas, se complementam para o alcance de um mesmo objetivo.

A definição da equipe multidisciplinar não é algo padrão; depende da estratégia adotada pela empresa e de sua estrutura organizacional. Nem tampouco é algo definitivo; essa equipe pode variar em sua composição ao longo do tempo e dos resultados que são gerados ao longo dos trabalhos. Como envolve um conhecimento multiárea, em determinados momentos, outras expertises que não tenham sido envolvidas em etapas anteriores, podem ser requeridas e agregadas a equipe inicial, para que questões ou eventos específicos sejam resolvidos.

Sem a pretensão de definir modelos, mas não se limitando a, em geral, as áreas de Pesquisa & Desenvolvimento, Sistema da Qualidade, BPF/Compliance, Controle de Qualidade, Produção, Engenharia e Validação, são necessárias e oportunas, dentro da Verificação Continuada de Processo. Profissionais de Estatística, também são relevantes e necessários em vários momentos desse processo. Em resumo, cabe à empresa como detentora do conhecimento de seus processos e produtos, definir o escopo e as responsabilidades de cada área dentro da equipe multidisciplinar, segundo o conhecimento e qualificação de seus membros.

O fato é que os integrantes dessa equipe não necessariamente devem ser oriundos exclusivamente da área de qualidade. O essencial, é que os conhecimentos e vivências interajam entre si, de forma integrada, baseadas no risco de cada fase do ciclo de vida dos produtos e na estratégia adotada, de forma a promover a melhoria contínua de processos e produtos.

Benefícios da Equipe Multidisciplinar

- **Diversidade de Qualificações:** O ponto forte da equipe multidisciplinar é que sempre haverá um integrante com expertise necessária para contribuir na solução dessas situações, minimizando atrasos e retrocessos desnecessários.

- **Diversidade de Vivências:** Equipes multidisciplinares são compostas por profissionais com capacidades distintas e experiências em diferentes áreas da empresa. Constitui um ponto positivo a convergência dessas vivências específicas, proativamente para um mesmo fim.

- **Diversidade de Perspectivas:** As diferentes visões e vivências que se agregam na equipe multidisciplinar, contribuem para que cada etapa seja realizada com os cuidados e atenção indispensáveis à verificação continuada de processo. Dentro de uma visão mais voltada para a análise de riscos, a diversidade de perspectivas faz com que as decisões sejam adotadas de forma mais criteriosa e tecnicamente fundamentada, onde os eventos/desvios são compreendidos ou resolvidos sob diferentes pontos de vista.

Gerenciamento da Equipe Multidisciplinar

É necessário um gerenciamento efetivo da equipe multidisciplinar, que inclui desde a seleção dos elementos chaves, até o monitoramento dos seus indicadores.

Para isso:

- **Defina as responsabilidades** de cada integrante de forma clara e objetiva, conforme a expertise de cada elemento chave. A compreensão de cada parte e sua importância dentro da estratégia é fundamental para o crescimento individual e da equipe como um todo.
- **Estabeleça prazos** para cada atividade, de forma que o time do processo não retarde as ações subsequentes. É importante que cada integrante saiba o porquê aquilo precisa ser feito da forma planejada. Ajustes podem ser feitos, mas não podem fugir do alinhamento da estratégia adotada.
- **Acompanhe indicadores** e resultados. Divulgue com a equipe e estimule o engajamento de todos, compartilhe os erros e acertos. Uma boa comunicação é um dos elos fundamentais para o sucesso da equipe multidisciplinar.

Uma estratégia bem planejada, aliada a uma equipe multidisciplinar tecnicamente estruturada, coesa e proativa, alicerçada pelo apoio total da alta administração, constituem elementos essenciais para o sucesso da implantação da Verificação Continuada de Processo.

Responsabilidades

Algumas atividades da Verificação Continuada de Processo são específicas de determinadas áreas, e em outras, as atividades se misturam, sendo necessário que áreas distintas participem em conjunto, de forma a gerar resultados que são o consenso desta relação. Daí reside a dificuldade de se estabelecer um modelo padrão para a equipe de Verificação Continuada de Processo.

De uma forma geral, os itens a seguir constituem responsabilidades da equipe de Verificação Continuada de Processo:

- Elaborar Plano, Procedimento, Protocolos, Anexos e Relatórios de Verificação Continuada;
- Definir estratégias para amostragem e testes, quando aplicável;
- Implementar a estratégia de Controle do Processo, quando aplicável;
- Realizar o monitoramento dos dados, padronizando os métodos de análise dos mesmos, bem como as ferramentas estatísticas que serão utilizadas para sua avaliação;
- Avaliar a variabilidade, capacidade e estabilidade dos processos alvos;
- Fazer o Gerenciamento de Risco dos processos críticos envolvidos na Verificação continuada;
- Promover e/ou participar da avaliação de eventos/ desvios e tendências detectadas, propondo ações corretivas, de bloqueio ou preventivas necessárias para a manutenção do status de validado dos produtos;
- Participar da avaliação de propostas de mudanças para os processos, verificando seus impactos na qualidade do produto, do processo e nos controles efetuados;
- Informar os resultados das avaliações realizadas (saídas) de forma que as ações preventivas/corretivas sejam realizadas, caso necessário;
- Manter atualizada, organizada e auditável, toda a documentação envolvida, facilitando processo de auditoria seja pela empresa, terceiros ou órgãos sanitários.

Integridade de Dados

09



09 Integridade de Dados

Segundo o *PIC/S 2021* integridade de dados é definida como o grau em que os dados estão completos, consistentes, precisos, confiáveis e seguros, mantidos assim durante todo o ciclo de vida.

A sigla ALCOA representa os princípios descritos pelo FDA que dão suporte à integridade de dados e inclui a garantia de que o dado é acurado, completo e consistente, sendo ele no formato físico ou eletrônico. Os princípios são características que um dado deve conter, para ser considerado íntegro, são elas:

A	Atribuíveis	<p><i>O dado deve ser atribuível a quem o gerou.</i></p> <p>Quando o dado estiver em registro físico deve se ter, por exemplo, as seguintes informações como, nome da pessoa, assinatura, data em que o dado foi gerado. Já o registro eletrônico deve conter, por exemplo, nome do usuário e assinatura eletrônica.</p>
L	Legíveis	<p><i>O dado deve ser legível, claro, nítido, compreensível e rastreável durante todo o seu ciclo de vida.</i></p> <p>As alterações devem ser rastreáveis e permanentes. Registro físico: os dados não podem ser apagados e nem rasurados. Caso seja necessária a correção, a informação inicial deve ser rastreável e legível, com justificativa, quando aplicável, e que tenha a assinatura e data do responsável. Registro eletrônico: é necessário que os dados sejam salvos. Não se pode substituir ou deletar os dados. Todas as alterações devem ser registradas em Trilha de Auditoria com backups e arquivamento de dados.</p>
C	Contemporâneos	<p><i>O dado deve ser registrado no momento em que a atividade ocorre.</i></p> <p>Registro físico: deve ser um documento oficial do sistema de qualidade da empresa. O dado não deve ser registrado de forma retroativa e nem com data futura. Registro eletrônico: deve ser salvo assim que os dados forem inseridos. Dados e informações devem ser bloqueados para evitar alterações não rastreáveis. As datas e horários dos arquivos devem ser sincronizados à Fonte Tempo Certificada.</p>

O	Originais	<p><i>O dado deve ser o primeiro registrado na forma eletrônica ou física.</i></p> <p>Os dados devem permanecer disponíveis na primeira captura de informações e conferidos por uma segunda pessoa (duplo check). Os registros podem ser armazenados como cópia, desde que sejam uma cópia autêntica do dado original e que estas cópias tenham sua emissão controlada e conferida por uma segunda pessoa.</p>
A	Acurados	<p><i>O dado deve ser exato, preciso e verdadeiro.</i></p> <p>Os registros precisam ser uma representação verdadeira dos fatos para ser preciso. É necessário garantir que os registros sejam precisos através dos elementos do sistema de qualidade farmacêutico. Pode-se citar como exemplo: Laudo de Análises do Controle de Qualidade; Instruções de Processo; Registros de Monitoramento do Processo, dentre outros.</p>

Além do ALCOA, estabelecido pela agência FDA (*Food and Drug Administration*), existe também o ALCOA +, criado por PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*). No ALCOA+, soma-se outros conceitos para qualificação de um dado, como:

C	Completo	<p><i>Os dados devem ser inteiros/integros, um conjunto completo.</i></p> <p>Os dados devem ser completos, ou seja, os registros devem ser realizados ou completados sempre que uma ação for realizada, de forma que não falte parte ou elemento algum do que deve ter, permitindo que todas as atividades significativas relativas ao processo sejam rastreáveis. A criticidade das informações implica no nível de detalhamento necessário para que o dado seja considerado completo.</p>
C	Consistente	<p><i>Os dados devem ser auto consistentes.</i></p> <p>Para que os dados sejam consistentes é necessário que documentos sejam projetados, preparados, revisados e distribuídos com atenção, de modo a auxiliar no controle e na padronização dos dados, tais como sequenciamento cronológico, formatos, unidades de medida, arredondamentos, dentre outros.</p>

D	Duradouro	<p><i>Os dados devem ser duráveis, permanecendo disponíveis por todo ciclo de vida.</i></p> <p>Para que dados sejam duradouros é muito importante que, além das medidas de controle e de relação para documentos mestres, cópias oficiais, manuseio de dados e registros, existam também controles apropriados para garantir a integridade e a acessibilidade do registro. Tais controles devem ser seguros e, se necessário, validados, de forma a garantir a integridade do registro durante todo o ciclo de vida.</p>
D	Disponível	<p><i>Os dados devem estar prontamente disponíveis para fins de revisão ou inspeção.</i></p> <p>Os dados devem estar livres de erros e disponíveis, ou seja, registrados física e eletronicamente a partir do qual podem ser processados em um formato legível e acessível durante todo o ciclo de vida, seja para tomadas de decisão, investigações, relatórios, dentre outros.</p>

A verificação continuada de processo ao longo do ciclo de vida do produto é baseada em dados e estes devem estar assegurados por uma política de integridade de dados que assegure confiabilidade e consistência das informações. Logo, independente do dado gerado ser eletrônico ou físico, as boas práticas de gerenciamento de dados se aplicam a todos os componentes do sistema de qualidade.

Referências Bibliográficas

ANVISA – Resolução da Diretoria Colegiada. RDC n 301, 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

ANVISA – Instrução Normativa. IN n 47, 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.

EMA – European Medicines Agency. Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 15: Qualification and Validation: On going Process Verification during Lifecycle, 2016.

FDA – Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices. Item IV – B: Continued Process Verification, 2013.

ICH – International Conference Harmonization – Q10.

ICH – International Conference Harmonization – Q09.

Pharmaceutical Quality System – Item 3.2.1: Process Performance and Product Quality Monitoring System, 2013.

PDA – Parenteral Drug Association – Task Force on Technical Report No. 60: Process Validation: A Lifecycle Approach.

Qualidade 360: O Constante Movimento das Práticas da qualidade, da qualificação e da validação.

ISPE Parte 4 Process Performance and product quality monitoring system, 2013.

Estatística aplicada à qualidade, Sonia Vieira, 3ª Edição, Editora Elsevier, 2014.

Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade, Douglas C. Montgomery, 7ª Edição, Editora LTC, 2016.

Escola Nacional de Administração, Introdução à Vigilância Sanitária Módulo 3: Risco Sanitário, controle e monitoramento em Vigilância Sanitária, Brasília 2017.

<https://www.gov.br/infraestrutura/pt-br/assuntos/gestao-estrategica/artigos-gestao-estrategica/como-funciona-a-matriz-gut>

FDA – Food and Drug Administration. Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Veterinary Medicine (CVM). Rockville, MD, USA. 2016.

Integridade de Dados: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica (2017).

PIC/S Guidance “Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GXP” Environments.

PIC/S 2021 Guidance Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (PI 041-1).

World Health Organization – Guideline on Data Integrity (October 2019) – Draft for comments.

Sobre os Autores

Projeto Idealizado por:

Daniela Silva: Mentora de carreira em Qualificação e Validação. Engenheira Química. Especialista em Gestão da Qualidade e Produtividade. Palestrante e fundadora dos programas de Mentorias em Qualificação e Validação.

E coordenado por:

Gesane dos Santos Afonso Abreu: Farmacêutica generalista, formada pela Fundação Hermínio Ometto – FHO. Atuante na área industrial farmacêutica desde 2015 na área de Garantia da Qualidade com foco voltado para as atividades de Qualificação e Validação. Atuando na área de validação de processo dentro das indústrias lifescience.

Kelly Farias Albuquerque Moreira: Farmacêutica industrial, 19 anos de experiência na indústria. Coordenadora de Validação e Controle de Qualidade Físico-Químico. Especialista em Vigilância Sanitária e Epidemiológica. Membro da Mentoria Platinum/Premium desde 2020.

Líbia Bentes Machado: Farmacêutica industrial com mais de 15 anos de experiência em indústria farmacêutica e suplementos alimentares. Gestora da qualidade e consultora técnica. Mestre em Ciências Farmacêuticas. Membro da Mentoria Premium desde 2020.

Participantes da Mentoria Platinum

Amanda Gabriela Machado: Farmacêutica bioquímica, formada pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Participante da Mentoria Platinum 2021. Farmacêutica responsável pelo setor de Garantia da Qualidade e Assuntos Regulatórios.

Ana Maria S. de Oliveira: Farmacêutica Generalista formada pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), pós-graduada em Gestão e Tecnologia Industrial Farmacêutica. Atua na área de Garantia da Qualidade, com foco em atividades de Validação e Qualificação desde 2013. Atualmente, atua como Supervisora de Validação e Qualificação.

Fabienne da S. Soares Andrade: Engenheira Ambiental, 8 anos de experiência em indústria farmacêutica. Pós-graduação em Engenharia de Segurança do Trabalho. Coordenadora de Garantia da Qualidade.

Heloísa Brito: Engenheira de Produção e Farmacêutica formada pela Universidade São Francisco de Campinas/SP. Participante da Mentoria Platinum

em 2020 e 2021. Atualmente atua como Especialista de Garantia de Qualidade, realizando Auditorias de Qualidade e suporte nas atividades de Gerenciamento de Risco da Qualidade.

Joselia Ferreira da Silva: Farmacêutica Generalista formada pela Universidade Paulista (UNIP), e pós graduada em Sistema de Gestão da Qualidade (UNICAMP). Atuante na área industrial desde 2007 nas áreas de Garantia da Qualidade e Validação com foco voltado para as atividades de Auditoria, Processos, Qualificação e Validação. Atuando dentro das indústrias Cosméticos, Farmacêutica e Saneantes.

Kerusa Gurgel Tamiarana: Farmacêutica Industrial pela Universidade Federal do Ceará (UFC), especialista em Administração da Qualidade pela UFC e MBA em Gestão da Qualidade e Engenharia de Produção pelo IPOG. Experiência de mais de 20 anos na área de qualidade de indústrias farmacêuticas, com foco nas atividades de Controle de Qualidade, Validação e Garantia da Qualidade.

Luciana Almeida de Carvalho Fernandes: Farmacêutica formada pelo IFRJ (Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro), Pós graduada em Gestão e Tecnologia Industrial Farmacêutica.

Maria Lúcia Sato Lannes: Engenheira Química (EEL/USP), com MBA em Gerenciamento de Projetos (FGV), e pós graduação em Engenharia da Qualidade (SENAI).

Mariana de Assis Pescinelli: Farmacêutica, especialista em microbiologia industrial e controle de qualidade na indústria farmacêutica, 9 anos de experiência em controle de qualidade e pesquisa e desenvolvimento microbiológico.

Roberta de Almeida Ananias: Farmacêutica Industrial, 15 anos de experiência em Indústria Farmacêutica. Especialista em Gestão de Qualidade e Processos. Formação em Gestão e Tecnologia Industrial Farmacêutica.

Rodolfo Andrade Rodrigues: Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Especialista em Estatística Aplicada, MBA em Desenvolvimento de Pessoas e Bacharelado em Estatística. Atua há 14 anos na indústria farmacêutica nas funções de auditor da qualidade e especialista em qualidade farmacêutica.

Tarik Leorato Costa: Farmacêutico, especialista em gestão na indústria farmacêutica. Coordenador de Validação, com 10 anos de experiência nas áreas de produção, garantia da qualidade e validação.

Thamyres T.D. Mafei Raduan: Farmacêutica, 5 anos de experiência em indústria farmacêutica. Mestre em ciências dos alimentos. Especialista em Gestão Industrial Farmacêutica. Coordenadora Controle de Qualidade.

Vanessa Paula da Matta: Farmacêutica pela Universidade de São Paulo (USP). Pós graduação em Gestão da Qualidade e Auditoria Em Processos Industriais.

WCP

Verificação Continuada
de **Processo** em Abordagem
Contextualizada

MENTORIA
PLATINUM