

Hajar Megrini<sup>1\*</sup>; Daniela Camarro<sup>1</sup>; Maxime Reza Ranguidan Medjadji<sup>1</sup>; Moussa Medjadji<sup>1</sup>; Ana I Fernandes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MSc in Pharmaceutical Sciences, Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

<sup>2</sup> Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM); Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

\* Correspondence: hajarmegrini@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A **Verificação Contínua do Processo** introduzida pela FDA (2011) como a terceira etapa da validação, é hoje uma exigência das Boas Práticas de Fábrica (BPF) europeias.

**OBJETIVO:** assegurar que o processo permanece **controlado durante a produção comercial**.

Baseia-se na monitorização contínua dos parâmetros críticos do processo (**CPP**) e dos atributos críticos de qualidade (**CQA**).

Utiliza ferramentas estatísticas: **CEP/SPC**, capacidade (**Cp, Cpk, Ppk**), **regras de Nelson**.

Permite detetar precoce variações indesejadas e aplicar ações corretivas e preventivas (**CAPA**).

É essencial para qualidade, conformidade regulamentar e melhoria contínua.

## PARÂMETROS CRÍTICOS A MONITORIZAR

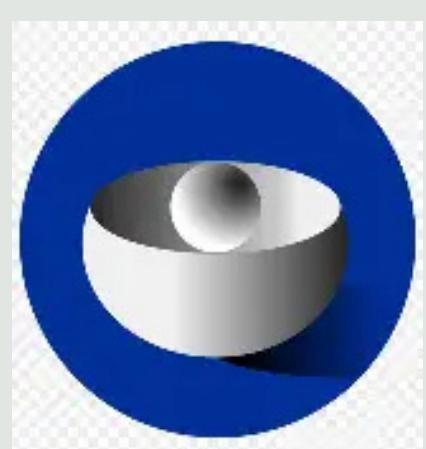
<b>CQA – Critical Quality Attributes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teor e pureza</li> <li>Uniformidade</li> <li>Humididade residual</li> <li>Perfil de dissolução</li> <li>Características FQ</li> </ul>	Atributos críticos do produto que influenciam segurança, eficácia e desempenho.
<b>CPP – Critical Process Parameters</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatura</li> <li>Pressão</li> <li>Humididade</li> <li>Velocidade de agitação</li> <li>Tempo de processo</li> </ul>	Parâmetros de processo que afetam diretamente os CQA. A sua variação pode impactar a qualidade final e devem ser monitorizados continuamente.
<b>KPI – Indicadores de desempenho</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rendimento</li> <li>Tempo de ciclo</li> <li>Frequência de desvios</li> </ul>	Indicadores utilizados para avaliar o desempenho global do processo.

## FUNDAMENTOS REGULAMENTARES



### FDA - Process Validation (2011):

- A CPV corresponde à etapa 3 da validação.
- Exige recolha sistemática de dados do processo, análises estatísticas e ações corretivas quando necessário.
- Objetivo: “assegurar continuamente que o processo permanece num estado de controlo.”



### EMA — EU GMP Anexo 15 (2015)

- Introduz oficialmente o conceito de Ongoing Process Verification (OPV).
- Impõe: Monitorização contínua dos parâmetros críticos; Planos escritos de verificação; Avaliações periódicas de tendências; Reajuste do plano de CPV conforme resultados.

**ICH Q8-Q12:** estabelecem bases para QbD, gestão do risco, ciclo de vida do processo e gestão de alterações.

→ A CPV é hoje um **requisito regulamentar obrigatório** para processos farmacêuticos em produção comercial.

## MÉTODOS DE CONTROLO E ANÁLISE

### 1. Recolha sistemática de dados

- Dados do processo, equipamento e produto; integridade e rastreabilidade (ALCOA+).

### 2. Monitorização dos CPP

- Parâmetros críticos controlados continuamente para garantir estabilidade.

### 3. Análise estatística contínua

- CEP/SPC (cartas de controlo), índices de capacidade (Cp, Cpk, Ppk), Regras de Nelson.

### 4. Ações CAPA

- Investigação de desvios, ações corretivas e preventivas, atualização do plano CPV.

## CONCLUSÕES

- A CPV constitui um pilar do ciclo de vida do processo.
- Garante a estabilidade, a qualidade e a segurança do medicamento.
- A monitorização contínua transforma um processo validado num processo robusto e previsível.
- É uma obrigação regulamentar e uma ferramenta estratégica.

## FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS

- CEP / SP:** Distinção entre variação normal e anomalias.
  - Cartas de controlo ( $\bar{X}$ , indivíduos, amplitude).
- Índices de Capacidade:** Medem desempenho do processo face às especificações:
  - Cp (capacidade potencial),
  - Cpk (capacidade real),
  - Ppk (capacidade a longo prazo).
  - Um  $Ppk < 1,0$  = processo não capaz → ações necessárias.
- Regras de Nelson:** Deteção precoce de tendências e comportamentos anómalos.

Regra	Interpretação
1	Ponto fora dos limites → <b>sinal imediato</b>
2	9 pontos do mesmo lado da média → <b>desvio</b>
3	6 pontos consecutivos ascendentes/descendentes → <b>tendência</b>

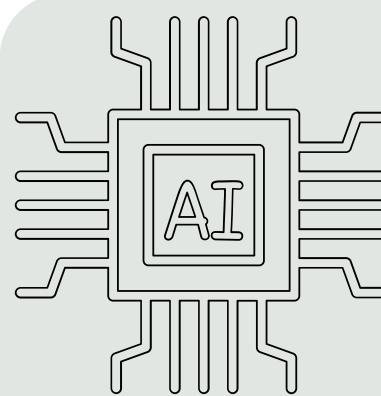
## RESULTADOS

A implementação eficaz da CPV resulta em:

- Deteção precoce de variações e desvios
- Menor variabilidade e maior previsibilidade
- Redução de rejeições e custos de retrabalho
- Melhoria contínua sustentada
- Aumento da confiança regulatória e da robustez do processo



## PERSPECTIVAS FUTURAS



- Integração de tecnologias digitais e sistemas avançados de monitorização.
- Aplicação de Big Data, Machine Learning e IA em previsão de tendências.
- Automatização em tempo real para processos adaptativos.
- Desenvolvimento de sistemas CPV preditivos e autónomos.

## Referências

- Hoersch P. Continued Process Verification Is Critical in Pharmaceutical Manufacturing. PharmTech/BioPharm Int. 2025;49(8):16-19.
- FDA. Process Validation: General Principles and Practices. Rockville; 2011.
- EU Commission. EudraLex Vol. 4, GMP Annex 15: Qualification and Validation. Brussels; 2015.
- ICH Q8-Q12 Guidelines. A3P. Continued Process Verification: estratégia de visualisation des données. La Vague. 2023;78.
- Jin Z. Continued Process Verification in Stages 1–3. Pharm Eng. 2020;40(4).
- Doxey R, Stewart A. Implementation of CPV Programs. Kymanox Blog. 2023.