

Hajar Megrini^{1*}; Daniela Camarro¹; Maxime Reza Ranguidan Medjadji¹; Moussa Medjadji¹; Ana I Fernandes²

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

² 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 Fabrico (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 precocemente variações indesejadas e aplicar ações corretivas e preventivas (**CAPA**).

É essencial para qualidade, conformidade regulamentar e melhoria contínua

PARÂMETROS CRÍTICOS A MONITORIZAR

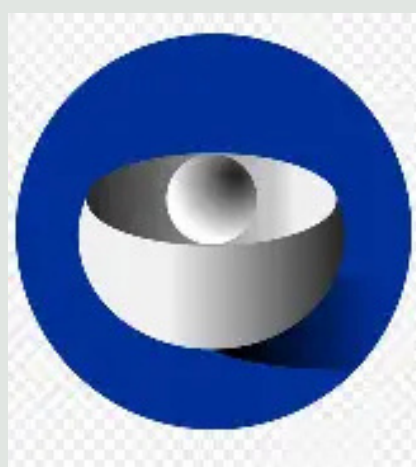
CQA – Critical Quality Attributes	<ul style="list-style-type: none">Teor e purezaUniformidadeHumidade residualPerfil de dissoluçãoCaracterísticas FQ	Atributos críticos do produto que influenciam segurança, eficácia e desempenho.
CPP – Critical Process Parameters	<ul style="list-style-type: none">TemperaturaPressãoHumidadeVelocidade de agitaçãoTempo de processo	Parâmetros de processo que afetam diretamente os CQA. A sua variação pode impactar a qualidade final e devem ser monitorizados continuamente.
KPI – Indicadores de desempenho	<ul style="list-style-type: none">RendimentoTempo de cicloFrequência de desvios	Indicadores utilizados para avaliar o desempenho global do processo.

FUNDAMENTOS REGULAMENTARES

FDA

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.

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:** Detecção precoce de tendências e comportamentos anómalos.

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

RESULTADOS

A implementação eficaz da CPV resulta em:

- Detecção 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



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.

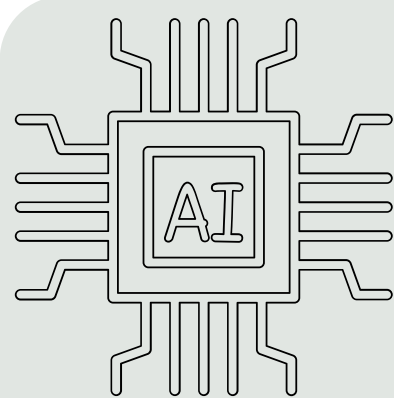
4. Ações CAPA

- 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.

PERSPETIVAS 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: stratégie 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.