

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

HEVELINE KRONBAUER MARTINELLI BOCCHESI

UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS *BOOTSTRAP* NA VERIFICAÇÃO CONTINUADA DE
PROCESSOS

TOLEDO

2022

HEVELINE KRONBAUER MARTINELLI BOCCHESI

UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS *BOOTSTRAP* NA VERIFICAÇÃO CONTINUADA DE
PROCESSOS

USE OF BOOTSTRAP METHODS IN CONTINUOUS PROCESS VERIFICATION

Trabalho de conclusão de curso de Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Biociências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Henrique Dalposso

TOLEDO

2022



[Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite que outros remixem, adaptem e criem a partir do trabalho para fins não comerciais, desde que atribuam o devido crédito e que licenciem novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CAMPUS TOLEDO



HEVELINE KRONBAUER MARTINELLI BOCCHESI

UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS *BOOTSTRAP* NA VERIFICAÇÃO CONTINUADA DE PROCESSOS

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestra Em Tecnologias Em Biociências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Tecnologias Em Biociências.

Data de aprovação: 15 de Agosto de 2022

Dr. Gustavo Henrique Dalposso, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dr. Liberato Brum Junior, Doutorado - Prati-Donaduzzi

Dra. Regiane Slongo Fagundes, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio e compreensão.

À Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFR – Campus Toledo, e ao Programa de Pós-graduação em Tecnologias em Biociências (PPGBIO), pela oportunidade de realização do mestrado.

Aos meus colegas de trabalho pelo apoio e ajuda nas discussões técnicas e incentivo.

Ao meu orientador Gustavo que não mediu esforços e sempre esteve à disposição para me ensinar e me conduzir pelo melhor caminho na obtenção do resultado.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.

Simone de Beauvoir

RESUMO

O conceito de ciclo de vida do produto foi inserido à atividade de validação de processos na indústria farmacêutica, sendo compreendida por três fases. Na fase 3, denominada verificação continuada do processo tem-se a determinação dos limites de controle para os atributos críticos da qualidade e a construção de cartas de controle para o monitoramento dos lotes produtivos, avaliando propriamente o estado de controle do processo. A definição dos limites de controles e intervalo de confiança utilizando o método de reamostragem *bootstrap*, demonstrou pelos resultados obtidos ser uma alternativa para o atendimento as normativas, quando no portfólio das empresas há produtos com baixa demanda produtiva, com tamanho restrito de amostras disponíveis, uma vez que, este método possibilita realizar inferências estatísticas sem a necessidade de pressupostos relacionados ao tamanho da amostra ou distribuição da população. O estudo apresenta relevância significativa neste contexto, uma vez que, em situação de baixo volume produtivo os métodos estatísticos tradicionais não são recomendados.

Palavras-chave: verificação continuada do processo; reamostragem; controle estatístico de processo; *bootstrap*; validação de processos.

ABSTRACT

The product life cycle concept was inserted in the process validation activity at the pharmaceutical industry, comprising three phases. In phase 3, called continuous process verification, there is the determination of control limits for the critical quality attributes and the construction of control charts for monitoring production batches, properly evaluating the state of process control. The definition of the limits of controls and confidence intervals using the bootstrap resampling method, demonstrated by the results obtained to be an alternative to comply with the regulations, when in the portfolio of companies there are products with low production demand, with a restricted size of available samples, and since this method makes it possible to make statistical inferences without the need for assumptions related to sample size or population distribution. In this context, this study presents significant relevance, since, at a low productive volume, traditional methods are not recommended.

Keywords: continued process verification; resampling; statistical process control; bootstrap; process validation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo de validação de processo de acordo com a orientação da FDA para a indústria	19
Figura 2 - Etapas do processo produtivo do medicamento genérico comprimido	30
Figura 3 - Boxplot das durezas médias das amostras originais	35
Figura 4 - Gráfico de controle para monitoramento da média. Em azul os limites obtidos por bootstrap e em vermelho os limites clássicos.....	37
Figura 5 - Gráfico de controle para monitoramento da amplitude. Em azul os limites obtidos por bootstrap e em vermelho os limites clássicos.....	37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Tipos de Validações e suas aplicabilidades	16
Quadro 2 - Métodos estatísticos aplicáveis ao estágio 3	23
Tabela 1 - Dureza média (kgf) dos comprimidos do medicamento genérico a cada tempo de processo.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACP** – Análise de Capacidade do Processo
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- BPF** – Boas Práticas de Fabricação
- CEP** – Controle Estatístico do Processo
- CPP** – Parâmetro Crítico de Processos
- CPV** – Verificação Continuada de Processos
- CQA** – Atributo Crítico da Qualidade
- DoE** – *Desing of Experiment*
- EMA** – Agência de Medicina Europeia
- FDA** – Food and Drug Administration
- ICH** – International Conference for Harmonization
- IN** – Instrução Normativa
- LC** – Limite de Controle
- LCS** – Limite de Controle Superior
- LIC** – Limite de Controle Inferior
- LSL** – Limite Inferior de Especificação
- USL** – Limite Superior de Especificação
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PAT** – Tecnologias Analítica de Processos
- PIC's** – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
- RDC** – Resolução da Diretoria Colegiada

LISTA DE SÍMBOLOS

C_p – Capacidade de processo

C_{pk} – Índice de capacidade de processo

\hat{C}_{pk} – Índice de capacidade de processo estimado

Kgf – kilograma força

n – Número de amostra

m – Número de verificações

R – Amplitude

\bar{R} – Média das amplitudes

S – Desvio padrão

\bar{S} – Média dos desvios padrões

\bar{x} – Média

$\bar{\bar{X}}$ – Média das médias

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	JUSTIFICATIVA	15
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1	VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	16
4.2	CICLO DE VIDA DO PRODUTO	19
4.3	ETAPAS DA VALIDAÇÃO DE PROCESSOS.....	19
4.4	VERIFICAÇÃO CONTINUADA DO PROCESSO.....	20
4.5	CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO.....	22
4.6	O MÉTODO <i>BOOTSTRAP</i>	27
5	MATERIAL E MÉTODOS	30
5.1	ÁREA DE ESTUDO E DADOS	30
5.2	ESTATÍSTICA DESCRITIVA	31
5.2.1	Cartas de controle tradicionais.....	32
5.2.1.1	<i>Fórmula 1: Limites de controle para a média (\bar{x}) dos dados originais.....</i>	<i>32</i>
5.2.1.2	<i>Fórmula 2: Limites de controle para a amplitude (R) dos dados originais.....</i>	<i>32</i>
5.2.2	Cartas de controle utilizando <i>bootstrap</i>	33
5.2.2.1	<i>Algoritmo 1: Limites de controle para a média (\bar{x}) utilizando <i>bootstrap</i>.....</i>	<i>33</i>
5.2.2.2	<i>Algoritmo 2: Limites de controle para a amplitude (R) utilizando <i>bootstrap</i>.....</i>	<i>33</i>
5.2.3	Avaliação da capacidade do processo utilizando <i>bootstrap</i>.....	34
5.2.3.1	<i>Algoritmo 3: Intervalos de confiança para o índice de capacidade utilizando <i>bootstrap</i>.....</i>	<i>34</i>
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
6.1	ESTATÍSTICA DESCRITIVA	35
6.1.1	Estatística descritiva dos dados originais	35
6.1.2	Estatística descritiva dos dados reamostrados.....	36
6.2	CARTA CONTROLE (X-BARRA-R).....	36
6.3	INTERVALO DE CONFIANÇA PARA CAPABILIDADE POR <i>BOOTSTRAP</i>	39
7	CONCLUSÃO.....	40
	REFERÊNCIAS.....	41

APÊNDICE A - SCRIPTS	45
-----------------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

Para que a indústria farmacêutica garanta que seus medicamentos tenham qualidade, eficácia e segurança, dentre tantos elementos e atividades a serem considerados está a validação de processos.

A validação de processos consiste em provar de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação (BPF) que o processo produtivo de um determinado medicamento leva a resultados esperados.

Até meados de 2019 as normativas nacionais relacionadas às BPF's tinham como padrão o guia da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2003, o qual preconizava o monitoramento de ao menos três lotes consecutivos para a confirmação da robustez e reprodutibilidade do processo produtivo.

Na busca pela harmonização da legislação nacional de BPF às normas internacionais, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), promulgou em 2019 a nova legislação de BPF, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 301/19 e a Instrução Normativa (IN) 47/19 que a complementa quanto à atividade de validação, inserindo a esta atividade o conceito de ciclo de vida do produto. Este conjunto de normas foi atualizado em 2022, sendo substituídas pela RDC 658/22 e IN 138/22 respectivamente, mantendo os mesmos preceitos das anteriores no que tange a atividade abordada neste trabalho.

As referências dos países nos quais o conceito inserido de ciclo de vida do produto à validação de processos já era considerado anteriormente à legislação nacional ser atualizada, trazem o formato na qual esta atividade deve ser implementada. Estabelecem a divisão da atividade em duas fases, chamadas de dois e três. Sendo a fase 2, destinada para avaliar o desenho do processo estabelecido no desenvolvimento, e a fase 3, denominada por Verificação Continuada do Processo (CPV), em que se determina os Limites de Controle (LC) para os Atributos Críticos da Qualidade (CQA) (fase 3a) e monitora-se os lotes na rotina produtiva avaliando o estado de controle do processo (fase 3b).

Sabe-se que, dentre os produtos do portfólio das empresas, podem existir aqueles com baixa demanda produtiva, os quais apresentarão um tamanho e frequência de amostra restrito para a definição dos limites de controle robustos, impossibilitando a introdução da verificação continuada do processo para os mesmos.

Uma forma de realizar inferências estatísticas neste tipo de situação é considerar métodos que não dependam de pressupostos acerca de distribuições e tamanho amostral, como o *bootstrap*. A expressão *bootstrap* está relacionada ao texto “*pulling oneself up by one's*

bootstrap”, uma frase usada pela primeira vez no livro “As viagens singulares, campanhas e aventuras do barão de Munchausen”, de Rudolph Erich Raspe em 1786 (CHERNICK e LABUDDE, 2011). O termo faz alusão às histórias de que o Barão de Munchausen era capaz de se erguer do pântano puxando as alças das próprias botas o que exemplifica a ação de sair de uma situação difícil a partir dos próprios esforços. Em estatística, *bootstrap* refere-se a fazer inferências sobre parâmetros desconhecidos utilizando reamostragens com reposição do conjunto amostral. Cada reamostragem permite calcular uma nova estatística e o conjunto de todas estas estatísticas permite elaborar uma distribuição empírica, a qual é utilizada nas inferências.

Diante deste cenário, este trabalho tem como objetivo propor a utilização do método de reamostragem *bootstrap* para a definição dos limites de controle da variável dureza média de um medicamento genérico comprimido, como uma alternativa à limitação de quantidade e frequência de amostra disponível para dar início ao estágio três da validação de processos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Utilizar o método de reamostragem *bootstrap* na elaboração dos limites de controle e intervalos de confiança para o atributo da qualidade, dureza média, de um medicamento genérico comprimido, na fase 3 (CPV).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir os algoritmos para estabelecer o limite controle para a média (\bar{x}) e amplitude (R) utilizando *bootstrap*;
- Implantar os algoritmos sugeridos no *software R*;
- Monitorar o valor médio da dureza e sua variabilidade;
- Criar intervalos de confiança para índices de capacidade.

3 JUSTIFICATIVA

Dentre os requisitos de boas práticas de fabricação na indústria farmacêutica está a verificação continuada do processo, uma fase abordada no ciclo de vida do produto, na qual devem ser definidos os limites de controles para os atributos críticos de qualidade do produto, bem como, realizar posteriormente a esta primeira etapa o monitoramento do processo de forma a avaliar o seu estado de controle.

A escolha do tamanho da amostra e da frequência de amostragem para a definição dos limites de controle é um problema a ser enfrentado pois, dentre os produtos do portfólio de uma empresa existem aqueles que têm uma baixa demanda produtiva e que ao longo do seu ciclo de vida levará muitos anos para que tenha uma quantidade razoável de lotes.

Como uma alternativa para estes produtos que possuem uma quantidade de lotes produtivos reduzidos, este estudo propõe definir os limites de controle para a variável dureza, um dos atributos de qualidade do medicamento, utilizando o método de reamostragem *bootstrap*. Esta técnica estatística possibilita realizar inferências estatísticas sem a necessidade de pressuposto relacionados ao tamanho da amostra ou distribuição da população.

O estudo representa relevância significativa para a indústria de medicamentos, uma vez que, a avaliação do estado de controle dos processos proporciona maior conhecimento de fontes de variabilidade que possam afetar os parâmetros e atributos críticos da qualidade, bem como, permite identificar oportunidades de melhorias ao processo com consequente ganho de produtividade e maior segurança, evitando desperdícios e reprocessos futuros.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

A indústria farmacêutica no Brasil é regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio de um conjunto de legislações específicas, dentre as quais atualmente destaca-se a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 658 de 30 de março de 2022 que estabelece as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos e suas Instruções Normativas que a complementam. Dentre as atividades abordadas por estas legislações destaca-se a validação de processos, sendo suas diretrizes estabelecidas pela Instrução Normativa – IN 138 de 30 de março de 2022.

A validação de processos é uma evidência documentada de que um processo, operado dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, pode desempenhar suas funções efetivamente e reproduzivelmente para a produção de um medicamento dentro de suas especificações e atributos de qualidade pré-estabelecidos (BRASIL, 2022).

Literalmente existem três tipos de validação de processos, a validação prospectiva, concorrente e retrospectiva, Kulkarni, Panda e Tiwari (2014) diferenciam cada uma delas, bem como discorrem sobre a aplicabilidade de cada uma, conforme Quadro 1 – Tipos de Validações e suas aplicabilidades.

Quadro 1 - Tipos de Validações e suas aplicabilidades

Tipos de Validações	Aplicabilidade
Prospectiva	Realizada no momento que uma nova fórmula é desenvolvida, antes do processo comercial, podem ser realizados testes para a definição de parâmetros, atributos satisfatórios.
Concorrente	Validação executada concomitantemente à comercialização dos lotes deve ser excepcional e seu risco benefício deve ser justificado.
Retrospectiva	Utiliza de dados retrospectivos para definir que o processo está validado.

Fonte: Autora (2021).

A Agência Americana - FDA - *Food and Drug Administration* destaca como princípio básico da garantia de qualidade a produção de um medicamento adequado para o uso

pretendido, para isto é necessário que sejam atendidos princípios como qualidade, segurança e eficácia. Dentre as atividades que contribuem para o atendimento à tríade dos princípios destacados anteriormente, define a validação de processos como um processo de coleta e avaliação de dados, desde a fase de projeto até a produção comercial, o que estabelece evidências científicas de que um processo é capaz de entregar produtos de qualidade de maneira consistente.

A validação de processos, foi impulsionada em meados de 1970 com a introdução das boas práticas de fabricação nos Estados Unidos da América e Europa, já em âmbito nacional a atividade passou a ser considerada pela ANVISA na década de 90.

Porta e Alves (2020), traz a evolução histórica dos principais guias e normas internacionais que têm relação com o novo enfoque da validação de processos adotada pela ANVISA em 2019. O ponto de partida foi em 2002 quando o FDA lançou uma nova iniciativa relacionada às BPF's para o século XXI, trazendo um novo foco de gestão da qualidade baseada em riscos, proporcionando a publicação em 2004 do informe “*Pharmaceutical CGMPS for the 21ST century – A Risk-based approach, Final Report*”, inserindo o conceito de que o estado de controle de um processo produtivo deve compreender desde a fase inicial de desenvolvimento do produto até a sua fase comercial, dando início ao que se chama de ciclo de vida do produto.

Ainda em 2004 o FDA emitiu o guia “*Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*”, fomentando o desenvolvimento e implementação de Tecnologias Analíticas de Processos (PAT) para aplicar ao projeto, análise e controle dos processos realizando medições em tempo real dos atributos críticos de materiais e dos parâmetros críticos de processos.

Novos conceitos foram sendo implementados, entre 2004 e 2009 a “*International Conference for Harmonization (ICH)*” publicou os guias ICH Q8, ICH Q9 e ICH Q10, sendo o primeiro relacionado à base científica aplicada ao desenvolvimento dos produtos, o segundo trazendo a análise de risco como uma ferramenta fundamental nas diferentes fases do ciclo de vida do produto e o último definindo o conceito de estado de controle.

Alinhando os conceitos de validação de processos, ciclo de vida dos produtos e os conceitos estabelecidos pela tríade ICH Q8-Q9-Q10 o FDA lançou em 2011 um novo guia de Validação “*Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices*” em substituição ao antigo guia de 1987, evidenciando os objetivos do FDA para o século XXI mencionados inicialmente em 2004. Assim como o FDA, a Agência de Medicina Europeia (EMA) também aborda o conceito de ciclo de vida no contexto da validação de processos, sendo elucidado em seu guia de 2014 “*Guideline on Process Validation for finished products –*

Information and data to be provided in regulatory submissions” os requisitos da validação de processos na etapa dois do ciclo de vida e na nova versão do Anexo 15 das boas práticas de fabricação de 2015 se concentra no estágio três, sendo propriamente a verificação continuada do processo.

Por décadas no Brasil, a ANVISA estabeleceu que a validação de processos era considerada apropriada quando, a partir da análise dos dados de ao menos três lotes produzidos consecutivamente, indicassem que o produto final tinha a qualidade desejada, conforme se verifica na Resolução RDC 17/2010.

Diante da evolução regulatória e com o objetivo de a ANVISA integrar-se ao “*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*” (PIC’s) esquema de cooperação internacional de BPF’s entre países e entidades reguladoras de inspeção farmacêutica, em 2019 as normativas nacionais incorporaram o conceito de ciclo de vida do produto à validação de processos, este já considerado pelos principais órgãos reguladores internacionais. Estas normas foram atualizadas em 2022, no entanto, os conceitos inseridos em 2019 foram mantidos.

Yugue (2014) enfatiza os motivos pelos quais o FDA promoveu a revisão de seus guias e incorporou ao conceito de validação de processo o ciclo de vida. Dentre estes, estão as ocorrências de falhas e desvios em processos industriais mesmo que o processo estivesse validado, uma vez que, a coleta de dados de apenas três lotes (inicialmente proposto pelos guias de 1987 e utilizado pela ANVISA até meados de 2019) não eram suficientes para avaliar adequadamente todas as variáveis que possam existir em um processo, sendo necessário que o conhecimento prévio adquirido durante a fase de desenvolvimento do produto e do processo de produção sejam considerados, incorporando ao estudo um esforço científico.

4.2 CICLO DE VIDA DO PRODUTO

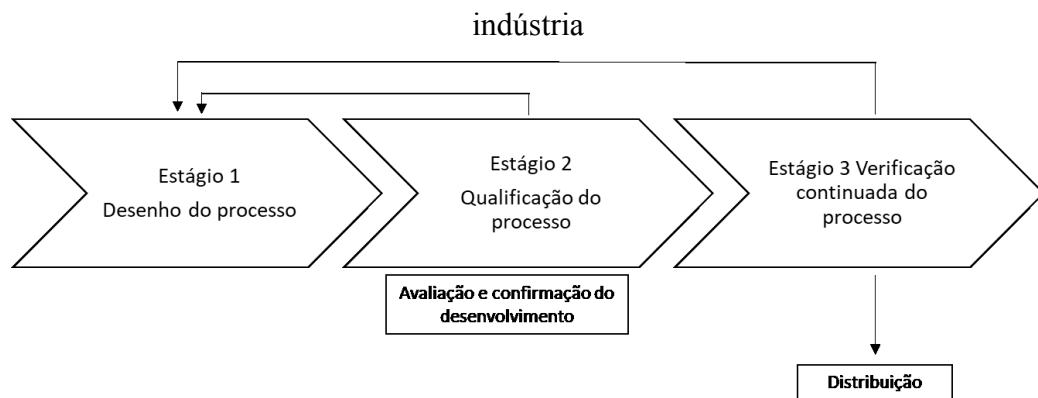
O conceito de ciclo de vida inserido à validação de processos a partir da atualização das normativas nacionais é definido pela Anvisa (2019) como todas as fases de vida útil de um produto, desde o seu desenvolvimento inicial até a descontinuação de seu uso. Este órgão regulador, prevê que as atividades de validações devem ser planejadas e levar em consideração o ciclo de vida útil dos seus produtos e processos.

Ainda, determina que os fabricantes de medicamentos, devem monitorar a qualidade dos seus produtos, e a partir da documentação das observações ao longo de cada uma das fases do ciclo, promover melhorias e intensificar controles quando aplicável, de forma a assegurar que o estado de controle do produto será mantido durante todo o ciclo de vida.

4.3 ETAPAS DA VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

Com a nova abordagem inserida à legislação nacional de ciclo de vida do produto à validação de processos, esta atividade passa a ser compreendida por três estágios conforme discorrem Mahar e Verma (2014): o estágio um, denominado como desenho de processo, é a etapa do delineamento do processo, a partir do qual o processo comercial é definido com base no conhecimento adquirido no desenvolvimento do produto e com as atividades de escalonamento. Já o estágio dois é definido por qualificação do processo em que se avalia o desenho do processo estabelecido na fase um, a fim de verificar a sua capacidade em produzir lotes comerciais estatisticamente reprodutíveis. Por fim, o estágio três, CPV, obtida durante a produção de rotina, sendo a garantia permanente de que o processo se mantém em estado de controle. A Figura 1 demonstra os três estágios da validação e suas relações.

Figura 1 - Modelo de validação de processo de acordo com a orientação da FDA para a



Fonte: Singh *et al.* (2016, p. 14) adaptado pelo autor.

Dentre as atividades compreendidas em cada um dos três estágios da validação de processo, Murthy e Chitra (2013) destacam que no primeiro estágio os esforços são concentrados no delineamento do processo, de forma a projetar um processo que entregará consistentemente produtos que atendam os atributos de qualidade quando na etapa de comercialização. Neste estágio, são documentados os conhecimentos adquiridos de forma que respaldem os controles sugeridos e sejam fontes de informações para alterações futuras propostas ao longo do ciclo de vida do produto. Já no estágio dois denominado de qualificação do processo, avalia-se o desenho do processo a fim de determinar se ele é reprodutível, verificando a conformidade das instalações e qualificações de equipamentos e utilidades (qualificação de instalação), bem como a condição de funcionamento do processo representada pela qualificação de operação, em que os parâmetros estabelecidos no estágio um combinados

aos equipamentos utilizados e pessoas na operacionalização refletem se o processo sugerido funciona conforme o esperado. O estágio três, tem por objetivo, avaliar se o processo se mantém sob estado de controle, sendo importante a capacidade de identificar desvios não planejados de forma a sugerir melhorias e otimização do processo.

Corroborando ao elucidado por Murthy, Chitra, Singh *et al.* (2016) declara que no primeiro estágio da validação as definições dos controles em processos são estabelecidas mediante ao conhecimento acumulado e a compreensão do processo durante o desenvolvimento e transposição de escala. Ainda em consonância ao primeiro autor, descreve que durante o segundo estágio da validação são confirmados se os limites estabelecidos para os parâmetros críticos do processo são válidos e que mesmo na condição de pior caso de produção os produtos obtidos são satisfatórios quanto as conformidades com as boas práticas de fabricação. Reforça também que o estágio três em que se compreende a avaliação do estado de controle do processo já em rotina comercial necessita de avaliação constante. Complementa que, para a implementação de um programa de validação bem-sucedido faz-se necessário o conhecimento e compreensão das principais fontes de variação do processo, as limitações da detecção das variações e os atributos suscetíveis à variação.

Dentre os atributos de qualidade do produto objeto deste trabalho, estão: o peso médio, a dureza, a desintegração, a friabilidade, a dissolução e o doseamento. Sendo dentre estes, a dureza, o atributo de escolha para a construção dos limites de controle com o emprego do método de reamostragem por *bootstrap*.

4.4 VERIFICAÇÃO CONTINUADA DO PROCESSO

O FDA (2011, p. 14) descreve que o objetivo do terceiro estágio de validação “é a garantia contínua de que o processo permanece em um estado de controle (o estado validado) durante a fabricação comercial”.

A ICH Q8 (2005) define a verificação contínua do processo como uma abordagem alternativa para validação de processos em que o desempenho do processo de fabricação é continuamente monitorado e avaliado.

A ANVISA em sua instrução normativa 138/22, define verificação continuada do processo como uma “evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial” (BRASIL, 2019).

As definições estabelecidas pelos diferentes órgãos reguladores são muito similares, uma vez que os mesmos se norteiam entre si para a aplicação e aperfeiçoamento das legislações sob vossas jurisdições.

O FDA (2011, p. 15) recomenda que “o monitoramento contínuo e a amostragem dos parâmetros do processo e atributos de qualidade no nível estabelecido durante o estágio de qualificação do processo sejam até que tenham dados suficientes disponíveis para gerar estimativas de variabilidade significativas”.

Dentre as definições e objetivos destacados, Das, Kumar e Maity (2018), esclarecem que a coleta e avaliação das informações e dados sobre o desempenho do processo permitirá a detecção de variabilidades indesejadas ao processo, bem como proporcionará a prevenção de problemas futuros e implementação de melhorias para que o processo permaneça sob estado de controle.

Estado de controle é uma condição em que os controles definidos proveem consistentemente garantia de que os processos são desempenhados adequadamente e os produtos têm qualidade (BRASIL, 2019).

Das, Kumar e Maity (2018) resumem a estratégia de controle para a implantação da verificação continuada do processo de modo a garantir a qualidade do produto, em consonância com o preconizado por Boyer *et al.* (2016). Estabelecem a importância do entendimento dos Parâmetros Críticos de Processos (CPP's) e Atributos Críticos de Qualidade (CQA's) estabelecidos a partir da avaliação de risco do processo e produto. Para que posteriormente defina-se a estratégia de controle e monitoramentos a serem realizados e consecutivamente analise estatisticamente os dados, verificando a estabilidade e capacidade do processo para futuro gerenciamento de documentação do estado de controle determinado.

Boyer *et al.* (2016) sugerem que a verificação continuada do processo seja dividida em duas fases, denominada por ele de fase 3A e 3B, sendo na primeira definido o plano de controle considerando os CQA's e CPP's e execução do monitoramento de um quantitativo de lotes a partir dos quais serão estabelecidos os limites controles que serão aplicados na fase 3B. Na qual será dada a continuidade do monitoramento dos lotes, mas agora com a avaliação da ocorrência de violações de regras e determinação de ação no momento da sua ocorrência. Diante dos resultados desta última etapa identifica-se o estado de controle do processo, sugerindo a aplicabilidade de uma revalidação do processo, retorno à primeira fase do ciclo de vida do produto, estabelecimento de novos planos de amostragem ou simplesmente entrega dos dados à atividade de revisão anual do produto que concentrará os resultados estatísticos obtidos com

as demais atividades relacionadas às boas práticas de fabricação, realizando uma avaliação da qualidade do produto como um todo.

A verificação continuada de processo é aplicável a todos os produtos do portfólio da empresa, sejam para os produtos desenvolvidos a partir do conceito de ciclo de vida do produto, bem como para os que já estão em fase de comercialização, denominados produtos legados. O que diferencia a aplicabilidade para cada um está nas fases pelas quais o produto passou e os dados disponíveis para a implementação propriamente da fase 3.

4.5 CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO

O principal objetivo do estágio 3, verificação continuada de processo, é avaliar se a produção comercial de rotina está sob estado de controle, portanto, para esta averiguação faz-se necessário a utilização de ferramentas de análise estatística.

Se um produto deve atender ou exceder as expectativas do cliente, geralmente deve ser produzido por um processo que é estável ou reprodutível. Mais precisamente, o processo deve ser capaz de operar com pouca variabilidade em torno do alvo ou dimensões nominais das características de qualidade do produto (MONTGOMERY, 2004, p. 180).

No Quadro 2, estão as ferramentas sugeridas pelo PDA nº60 de 2013 aplicáveis ao estágio 3, objeto deste estudo, bem como as que serão utilizadas na análise dos dados neste trabalho.

Quadro 2 - Métodos estatísticos aplicáveis ao estágio 3

- Estatística descritiva***
- Cartas de controle estatístico de processo***
- Poder estatístico e determinação do tamanho da amostra
- Estudo de capacidade de processo e Índice de capacidade***
- Análise de variância (ANOVA)
- Testes para variação
- Teste de hipótese / Intervalo de confiança
- Análise de Pareto
- Plano de amostragem aceitável
- Intervalo de tolerância normal e não paramétrico

Fonte: PDA (2013, p. 56) adaptado pelo autor.

Nota: Métodos abordados no trabalho***.

O Controle Estatístico do Processo (CEP) pode ser descrito como um conjunto de ferramentas de monitoramento da qualidade. Com tais ferramentas, consegue-se uma descrição detalhada do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e possibilitando seu controle ao longo do tempo, através da coleta continuada de dados e da análise e bloqueio de possíveis causas especiais, responsáveis pelas instabilidades do processo em estudo (ALENCAR *et al.*, 2004).

Em sistemas de produção que objetivam grandes volumes, como na indústria farmacêutica, o controle da qualidade é geralmente efetuado através de ferramentas de CEP. O CEP é uma ferramenta de grande utilidade na indústria farmacêutica, pois incorpora também o conceito de boas práticas de fabricação, além de fornecer informações imprescindíveis para a validação de processos. Permitem a investigação detalhada de todos os pontos críticos de controle, diagnosticando as possíveis não conformidades em todas as etapas do processo, além de sinalizar as possíveis fontes desses desvios de qualidade possibilitando correções e interações com o processo (LIMA *et al.*, 2006).

Muitas características da qualidade podem ser expressas em termos de uma medida numérica. Uma medida única de uma característica da qualidade, tal como dimensão, peso ou volume, é chamada variável. Ao lidar com uma característica da qualidade que é uma variável, é usualmente necessário monitorar tanto o valor médio da característica da qualidade como a sua variabilidade.

O controle da média do processo é usualmente feito através do gráfico de controle para médias, ou gráfico \bar{x} . A variabilidade do processo pode ser monitorada tanto através do gráfico de controle para o desvio padrão, chamado gráfico \bar{S} , como pelo gráfico para a amplitude, chamado gráfico \bar{R} . O gráfico \bar{R} é o mais usado. Há muitas situações nas quais o tamanho da amostra para o monitoramento do processo é $n=1$, isto é, a amostra consiste de uma única unidade individual. Desta forma, pode-se utilizar a amplitude móvel de duas observações consecutivas como base para estimar a variabilidade do processo (MONTGOMERY, 2004).

A relação entre os níveis de variabilidade do processo em relação as exigências de especificação são feitas através da análise da capacidade do processo, uma técnica que tem aplicações em muitos setores do ciclo de produtos e é uma parte vital de um programa global de melhoria da qualidade. Entre as técnicas fundamentais utilizadas na análise da capacidade de um processo estão o histograma, os gráficos de probabilidade e os gráficos de controle. No entanto, conforme explica Montgomery (2004), uma forma simples e quantitativa de expressar a capacidade de um processo é a razão da capacidade de um processo (C_p).

A razão da capacidade de um processo (C_p), não leva em conta onde a média do processo está localizada em relação as especificações, medindo simplesmente a dispersão das especificações em relação à dispersão seis-sigma no processo, medindo desta forma a capacidade potencial deste. Esta situação pode ser refletida com maior precisão mediante definição da grandeza C_{pk} , uma nova razão da capacidade do processo que leve em conta a centralização do processo, medindo sua capacidade (MONTGOMERY, 2004).

A avaliação da capacidade de um processo busca avaliar, por meio de sua variabilidade normal ou inerente, se ele é eficaz em entregar resultados dentro das especificações, sendo dessa forma complementar as cartas controles, haja vista que elas em geral não levam em conta os limites de especificação. Esses índices de capacidade são os mais utilizados visto que avaliam a caracterização do processo (média, desvio padrão e distribuição) frente às suas especificações.

Desse modo, eles mostram a capacidade de um processo em satisfazer as suas necessidades por meio de um estudo numérico padrão.

Ramos (2012), empregou técnicas de CEP na etapa de compressão de um medicamento antirretroviral em uma indústria farmacêutica, como alternativa para a atividade de validação de processos. Com o objetivo de avaliar a estabilidade e capacidade do processo a partir da proposta de aumento de velocidade de produção, auxiliando na avaliação do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e oportunizando o seu controle ao longo do tempo.

Junior *et al.* (2012), utilizou de ferramentas da qualidade para monitorar o processo de emblistamento de uma indústria farmacêutica, com o objetivo de avaliar a estabilidade e capacidade do mesmo. A partir da aplicação do diagrama de Ishikawa, identificou quais fatores proporcionavam perdas durante o processo, construindo a carta controle, pôde observar a estabilidade do processo e com o cálculo do índice de capacidade de processo foi verificado a capacidade do processo em atender com segurança suas especificações.

Chowdhury (2013), destaca que o gráfico de controle é uma ferramenta utilizada nos processos produtivos da indústria farmacêutica, para monitorar os atributos de qualidade de um determinado medicamento, com a finalidade de avaliar se os resultados das variáveis estão dentro dos limites. Contudo, ressalta que mesmo com os resultados dos monitoramentos dentro dos limites existe a possibilidade da ocorrência de defeitos, deste modo ressalta a importância de também considerar a capacidade do processo (C_{pk}).

Bouchinhas (2014), demonstrou a aplicação do CEP, na etapa de encapsulamento no processo produtivo de uma Indústria Farmacêutica, como ferramenta para análise comparativa de performance do processo de um medicamento, com a utilização de diferentes dimensões de cápsulas. A análise dos resultados com a construção do gráfico de controle e do histograma, possibilitaram a avaliação da variabilidade do teste e a capacidade do mesmo respectivamente, objetivando propor alteração do processo para obter melhores desempenhos produtivos.

Glind *et al.* (2016), em um estudo voltado para a área médica, avaliou a aplicabilidade do CEP na determinação do tempo de exposição ao medicamento alendronato de sódio até que o mesmo apresentasse efeitos benéficos como terapêutica preventiva à osteoporose. A relevância da aplicação está diretamente ligada ao auxílio na tomada de decisão por parte do corpo clínico em adotar e/ou interromper um determinado tratamento em pacientes com expectativa de vida limitada.

Pôlha (2016), em sua dissertação intitulada, Validação na Produção de Substâncias Ativas para a Indústria Farmacêutica, declara que a utilização de ferramentas de controle estatísticos de processos dão condição de avaliar se o processo é reprodutível, descreve sobre a aplicabilidade da carta de controle, reforçando o contexto já apresentado pelos demais autores citados.

Costa (2017), a partir de uma análise retrospectiva de lotes de um medicamento tópico produzido por uma indústria farmacêutica, aplicou cartas de controle para alguns atributos de qualidade do produto, a fim de identificar a estabilidade do processo e a ocorrência de possíveis causas especiais, bem como avaliou a uniformidade e se o processo é potencialmente capaz, a partir dos cálculos relativos à capacidade do processo, tais como, índice de capacidade e o

índice de desempenho do processo. Tal estudo objetivou uma melhor compreensão do processo, o entendimento da correlação de determinados fatores com os resultados obtidos, possibilitando a melhoria contínua no processo fabril do medicamento.

Eissa (2018), desenvolveu sua pesquisa aplicando a ferramenta controle estatístico de processo para avaliar a consistência de um processo produtivo em uma indústria farmacêutica a partir da análise da variabilidade da potência dos princípios ativos de um medicamento. Destaca que, gráficos de capacidade auxiliam no entendimento do comportamento do processo a curto e longo prazo e permitem uma detecção fácil de deslocamentos do processo do centro. Bem como, concluiu que os gráficos de *Shewart* auxiliam na identificação dos resultados que estão dentro de uma variabilidade normal dos valores discrepantes, sendo possível a tomada de ação imediata antes que excursões ocorram na prática. Corroborar ao que foi preconizado por Lima *et al.* (2006) quando destaca que as ferramentas de controle estatístico de processo podem detectar a não consistência nos lotes de produção determinando a necessidade de uma investigação para identificar a fonte causal e promovendo intervenções e melhorias no processo.

Kharub (2020), em seu artigo demonstra a relevância da integração de ferramentas da qualidade na indústria farmacêutica com o objetivo de conhecer o processo e identificar suas variáveis críticas de forma a respaldar tecnicamente as propostas de melhorias ao processo. Aplicou a análise de capacidade do processo para auxiliar no monitoramento do mesmo e para identificar o parâmetro crítico do processo. Relata que por meio do cálculo do índice de capacidade do processo C_p foi possível verificar o potencial do processo em gerar resultados dentro da especificação e com o C_{pk} avaliar a centralização das distribuições do processo, sendo que ambos contribuíram para a identificação da variável inerente ao processo.

Em consonância ao destacado por Lima *et al.* (2006), Eissa e Hamed (2019), a partir do seu estudo que utilizou ferramentas de controle estatístico tais como, carta controle de Laney e gráficos I-MR (alcance móvel individual), histogramas de capacidade para monitorar alguns atributos da qualidade de cápsulas de vitamina C, discorrem sobre a aplicabilidade das ferramentas de controle estatístico ao processo da indústria farmacêutica como constituintes das boas práticas de fabricação, uma vez que, oportuniza a identificação de variabilidades que precisam ser investigadas e tratadas quando aplicável.

Dentre todos os estudos mencionados, realizados no âmbito da indústria farmacêutica com a aplicação das ferramentas de controle estatísticos de processos, os mesmos convergem para a busca pelo entendimento do comportamento dos processos, com o objetivo de proporcionar redução de perdas, otimização e consequente melhoria contínua, o que corrobora

com a manutenção das empresas no cenário fortemente regulado e altamente competitivo que estão inseridas.

4.6 O MÉTODO *BOOTSTRAP*

Os métodos *bootstrap* são técnicas estatísticas computacionalmente intensivas de reamostragem, introduzidas por Efron (1979), e tem como finalidade obter informações de características da distribuição de alguma variável aleatória, que não podem ser facilmente avaliadas por métodos analíticos tradicionais ou cuja aproximação existente tenha suposições questionáveis em alguma situação. Essas técnicas permitem aproximar a distribuição de uma variável aleatória pela distribuição empírica baseada em uma amostra de tamanho finito desta variável.

Alcoforado (2016), traz sobre a aplicabilidade do método tanto na estatística não paramétrica quanto na paramétrica, destaca que a escolha depende apenas do conhecimento do problema, sendo que no caso não-paramétrico, se reamostra os dados com reposição, de acordo com uma distribuição empírica estimada, tendo em vista que, no geral, não se conhece a distribuição subjacente aos dados. No caso paramétrico, quando se tem informação suficiente sobre a forma da distribuição dos dados, a amostra *bootstrap* é formada realizando-se a amostragem diretamente nessa distribuição com os parâmetros desconhecidos substituídos por estimativas paramétricas.

A expressão *bootstrap* está relacionada ao texto “*pulling oneself up by one’s bootstrap*”, uma frase usada pela primeira vez no livro “As viagens singulares, campanhas e aventuras do barão de Munchausen”, de Rudolph Erich Raspe em 1786 (CHERNICK; LABUDDE, 2011). O termo faz alusão às histórias de que o Barão de Munchausen era capaz de se erguer do pântano puxando as alças das próprias botas o que exemplifica a ação de sair de uma situação difícil a partir dos próprios esforços. Em um contexto estatístico, essa frase transmite a ideia de que é possível obter propriedades de grandes amostras a partir de poucas observações.

Efron evidenciou ampla aplicabilidade do *bootstrap*, utilizando-o em intervalos de confiança, testes de hipótese e demais problemas complexos (EFRON; GONG, 1983; DIACONIS; EFRON, 1983; EFRON; TIBSHIRANI, 1986; EFRON, 1982). Inicialmente, houve uma grande dose de dúvida em relação à metodologia *bootstrap*, porém a comunidade científica começou a tomar conhecimento do método e reconhecer sua importância, o que fez crescer exponencialmente a quantidade de pesquisas relacionadas ao *bootstrap*.

Bastos (2013), comenta sobre a aplicabilidade dos métodos *bootstrap* quando a utilização das metodologias tradicionais não é apropriada e o empregou a fim de realizar inferência estatística sob um índice de qualidade sensorial, estabelecido para um determinado alimento ao longo da sua vida de prateleira. Justificou a escolha do método por não depender de uma amostra originalmente grande, reduzindo principalmente o custo do experimento.

Alves (2013), utilizou diferentes métodos *bootstrap* para a construção de intervalos de confiança aplicados ao problema de contagem e estimação da média de indivíduos de uma espécie de anfíbios na área da Mata Atlântica em São Paulo, com a finalidade de entender os fatores que afetam sua distribuição.

Bessegato, Loures e Oliveira (2014), em seu estudo propuseram a estimação dos limites de controle para gráficos \bar{x} utilizando um método *bootstrap* com o objetivo de avaliar seu desempenho comparado aos gráficos controles de *Shewhart*. Não identificaram diferença significativa entre os métodos e ainda alguns fatores desfavoráveis ao método *bootstrap* de escolha, no entanto confirmaram que a aplicação do método não paramétrico aparenta ser mais útil quando a população segue uma distribuição assimétrica.

Alcoforado (2016), utilizou o método *bootstrap* para dados censurados numa abordagem não paramétrica, como alternativa para modelar o tempo de sobrevivência de habitantes com câncer na região Urano-Fostática do Estado de Pernambuco, justificando que a reamostragem diminui a assimetria, reduzindo a discrepância em torno da média aritmética e confirmou que obteve a mesma estimativa quando comparado aos resultados obtidos por outras metodologias

Sangari (2016), com o objetivo de estimar a capacidade de desempenho do processo de um produto biofarmacêutico ainda na fase de desenvolvimento do projeto, ou seja, na fase um do ciclo de vida, utilizou-se do método *bootstrap* para determinar intervalos de confiança, uma vez que, possuía quantidade de amostra reduzida.

Dwornicka, Radek e Pietraszek (2018), empregaram diferentes métodos *bootstrap* para melhorar a construção de intervalos de confiança identificados pela ferramenta DoE (*design of experiment*) na fase de desenvolvimento de produtos, na qual, a quantidade limitada de dados pode demonstrar que a distribuição de probabilidade não atende à suposição de normalidade. Sugerem a aplicabilidade do *bootstrap* à diferentes áreas de conhecimento, dentre elas, a indústria farmacêutica.

Beyaztas (2019), estudou os impactos dos componentes de variâncias na hipótese da bioequivalência individual e sugeriu um limite percentil por *bootstrap* para avaliar a

bioequivalência, concluindo que o estudo proposto apresentou maior potência e menor variabilidade em relação aos métodos convencionais.

Stoma, Dudziak e Caban (2019), utilizaram de método *bootstrap* para avaliar a capacidade de um processo, ainda construíram intervalos de confiança para a capacidade. Concluíram que o uso do *bootstrap* resultou em uma melhor aproximação dos intervalos de confiança do fator de capacidade do processo do que as análises tradicionais. Justificaram a utilização do método devido número limitado de amostras, bem como o alto custo das amostras que necessitariam ser testadas. Sugerem a utilização do método em diferentes áreas tais com: médica, logística, financeira, entre outras.

Xu *et al.* (2021), propuseram a utilização do método *bootstrap* para a definição do intervalo de confiança na comparação de perfil de dissolução de medicamentos. Concluíram que para esta análise os tipos mais adequados dos intervalos de confiança de *bootstrap* são os intervalos percentis.

Campa *et al.* (2021), empregou o método *bootstrap* em um estudo para propor a utilização de um modelo cinético para a previsão do prazo de validade de vacinas, uma vez que, os modelos tradicionais sugeridos para esta finalidade demandariam um período de tempo prolongado para a obtenção dos dados, o que em determinadas situações como uma pandemia não é viável.

Diante dos estudos acima expostos, observa-se a aplicação dos métodos *bootstrap* em diferentes áreas de conhecimento. Não foram encontrados estudos com uma extensa aplicação na área da indústria farmacêutica, tão pouco no segmento proposto por este trabalho que é durante a fase 3 do ciclo de vida do produto (verificação continuada do processo). Entretanto, convergem para a aplicação da metodologia proposta, levando em consideração o principal fundamento do *bootstrap* que é a capacidade de realizar inferências à uma população a partir de quantidades relativamente pequenas de amostras originais, reduzindo custos de experimentos e proporcionando conhecimento do processo em um menor espaço de tempo.

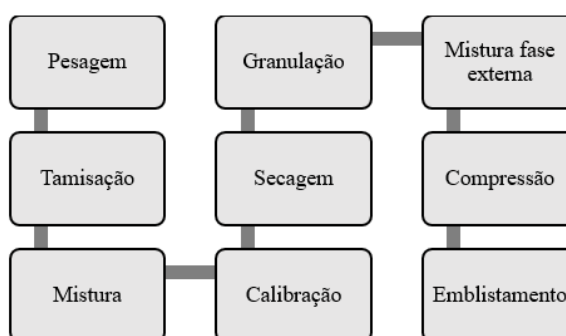
5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ÁREA DE ESTUDO E DADOS

Para a realização deste estudo foi escolhido um medicamento genérico apresentado na forma farmacêutica comprimido, produzido por uma Indústria Farmacêutica com parque fabril instalado na região sul do Brasil. Dentre os medicamentos do portfólio, este é um dos que possui baixa demanda produtiva, caracterizando a escassa quantidade de dados, o que corrobora para a aplicação da técnica objeto deste trabalho.

O medicamento teve seu registro junto ao Ministério da Saúde aprovado pela ANVISA em fevereiro de 2019, foi lançado comercialmente pela empresa em dezembro deste mesmo ano e até janeiro de 2022 foram produzidos um total de oito lotes. Pertence à classe dos anticonvulsivantes, utilizado para tratar crises epiléticas convulsivas. Sua rota produtiva consiste nas etapas conforme Figura 2 abaixo:

Figura 2 - Etapas do processo produtivo do medicamento genérico comprimido



Fonte: Autora (2022).

Dentre os atributos de qualidade monitorados durante o controle de processos, a dureza média foi a variável aleatória escolhida para este estudo, sendo a faixa de especificação estabelecida em documento de produção de 3 a 7 kgf.

A dureza é importante para que o comprimido resista à ruptura, quando submetido à queda, mantendo-se íntegro durante o transporte e armazenamento, mas também possibilite a desintegração do comprimido após sua ingestão de forma a garantir a biodisponibilidade do fármaco.

A análise de dureza consiste em determinar a força necessária aplicada diametralmente ao comprimido para que promova o seu esmagamento, o resultado desta força é expresso na unidade kgf (quilograma-força).

Para execução desta análise, dispõem-se um total de dez comprimidos, um a um no equipamento durômetro, o resultado da análise é expresso pela média dos valores obtidos.

Durante a produção dos lotes, na etapa de compressão são coletados dez comprimidos ao início do processo, a mesma quantidade de comprimidos a cada uma hora de processo e ao final do mesmo. Cada comprimido é disposto individualmente sob o equipamento durômetro, com o resultado da dureza dos dez comprimidos a cada tempo de processo, calcula-se o valor da dureza média. A partir das médias de dureza obtidas das análises do início do processo, a cada uma hora e ao final do processo calcula-se a média das durezas que será o resultado atribuído ao lote.

Para este estudo, os resultados foram obtidos a partir dos resultados históricos da produção dos lotes, sendo coletados das documentações de produção dos lotes, que compreenderam todos os lotes produzidos no período de dezembro de 2019 a janeiro de 2022, perfazendo um total de oito lotes de produto semiacabado, os resultados estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dureza média (kgf) de dez comprimidos do medicamento genérico a cada tempo de processo

Lotes	T ₁ *	T ₂ *	T ₃ *	T ₄ *	T ₅ *	T ₆ *
1	4,10	3,80	4,22	4,46	4,24	4,50
2	3,18	4,14	4,18	4,77	5,16	4,75
3	5,74	5,31	4,87	4,93	5,04	5,10
4	4,56	5,74	4,68	4,41	5,59	5,56
5	4,88	4,97	4,97	5,07	5,10	5,18
6	4,97	5,68	5,78	5,57	5,14	5,69
7	5,46	5,24	6,14	5,63	5,64	5,78
8	4,70	4,78	4,91	4,71	4,90	4,77

* tempo de monitoramento no controle em processo (número de observações para cada lote)

Fonte: Autora (2022)

5.2 ESTATÍSTICA DESCRITIVA

Para expressar quantitativamente a variação da dureza média (unidade) de comprimidos do medicamento genérico, foram calculadas medidas de tendência central, variabilidade, assimetria e curtose, tanto para os dados originais quanto para os dados reamostrados (dados *bootstrap*).

5.2.1 Cartas de controle tradicionais

Para estabelecer os limites controles para dureza média (kgf) e amplitude dos dados originais, foram utilizadas as fórmulas 1 e 2 abaixo, conforme sugerido por Montgomery (2004).

5.2.1.1 Fórmula 1: Limites de controle para a média (\bar{x}) dos dados originais

$$LCS = \bar{\bar{x}} + A_2 \bar{R}$$

$$\text{Linha central} = \bar{\bar{x}}$$

$$LIC = \bar{\bar{x}} - A_2 \bar{R}$$

Em que:

LCS = limite superior de controle

LIC = limite inferior de controle

$\bar{\bar{x}}$ = média das médias das amostras originais

A_2 = constante tabelada conforme tamanho da amostra

\bar{R} = amplitude média das amostras originais

5.2.1.2 Fórmula 2: Limites de controle para a amplitude (\mathbf{R}) dos dados originais

$$LCS = D_4 \bar{R}$$

$$\text{Linha central} = \bar{R}$$

$$LIC = D_3 \bar{R}$$

Em que:

LCS = limite superior de controle

LIC = limite inferior de controle

D_4 e D_3 = constantes tabeladas conforme tamanho da amostra

\bar{R} = amplitude média das amostras originais

5.2.2 Cartas de controle utilizando *bootstrap*

Para monitorar o valor médio da dureza (kgf) e sua variabilidade, foram utilizados o Algoritmo 1, adaptado de Bajgier (1992) e o Algoritmo 2 adaptado de Wu e Wang (1996).

5.2.2.1 Algoritmo 1: Limites de controle para a média (\bar{x}) utilizando *bootstrap*

- a) Primeiramente foi realizada uma reamostragem com reposição de tamanho $n = 6$ a partir dos dados originais ($n.m = 8.6 = 48$) valores de dureza média (kgf), sendo obtidos $x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, x_5^*, x_6^*$;

Em que:

n = o número de amostras originais

m = a quantidade de observações nessa amostra

$x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, x_5^*, x_6^*$ = é uma amostra *bootstrap*

- b) Foi calculada a média $\bar{x}^* = \frac{\sum_{i=1}^6 x_i^*}{6}$ da amostra *bootstrap* obtida acima,
- c) Foi repetido $B = 1000$ vezes o procedimento descrito em a) e b), determinando $\bar{x}_1^*, \bar{x}_2^*, \dots, \bar{x}_B^*$;
- d) O limite inferior de controle (LIC) e o limite superior de controle (LCS) foram calculados a partir dos percentis 2,5% e 97,5% da distribuição empírica obtida.

5.2.2.2 Algoritmo 2: Limites de controle para a amplitude (R) utilizando *bootstrap*

- a) A partir da reamostragem obtida no item 5.2.1.1 foi calculada a amplitude $R^* = x_{\max}^* - x_{\min}^*$,
- b) Repetido $B = 1000$ vezes o procedimento descrito em a), determinando $R_1^*, R_2^*, \dots, R_B^*$,
- c) O limite inferior de controle (LIC) e o limite superior de controle (LCS) foram calculados a partir dos percentis 2,5% e 97,5% da distribuição empírica obtida.

5.2.3 Avaliação da capacidade do processo utilizando *bootstrap*

Para a criação de intervalos de confiança para o índice de capacidade, utilizou-se o Algoritmo 3, adaptado de Chernick e LaBudde (2011), conforme abaixo:

5.2.3.1 Algoritmo 3: Intervalos de confiança para o índice de capacidade utilizando *bootstrap*

- a) A partir da reamostragem obtida no item 5.2.2.1 foi calculado o \hat{C}_{pk} para cada uma das 1000 amostras com a seguinte fórmula:

$$\hat{C}_{pk} = \min\left(\frac{\bar{\bar{X}} - LSL}{3s}; \frac{USL - \bar{\bar{X}}}{3s}\right)$$

Em que:

\min = o menor valor dentro dos parênteses

$\bar{\bar{X}}$ = a média das médias das amostras *bootstrap*

LSL = limite inferior de especificação

USL = limite superior de especificação

$3s$ = três vezes o desvio padrão (nível sigma escolhido)

- b) O intervalo de confiança com 95% de significância foi obtido a partir dos valores críticos da distribuição empírica construída da reamostragem.

O recurso computacional utilizado neste trabalho foi o software R (R Core Team, 2020) e seus *scripts* estão no apêndice A.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre as análises estatísticas aplicadas, os seus resultados obtidos estão abaixo, conforme a sequência lógica estabelecida no tópico de materiais e métodos.

Ressalta-se que o objetivo deste trabalho não foi constatar o estado de controle do processo em si, mas sim avaliar a aplicabilidade da utilização de um método não paramétrico para definição dos limites controles e intervalo de confiança para índice de capacidade do processo, quando da não robustez dos métodos tradicionais.

6.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA

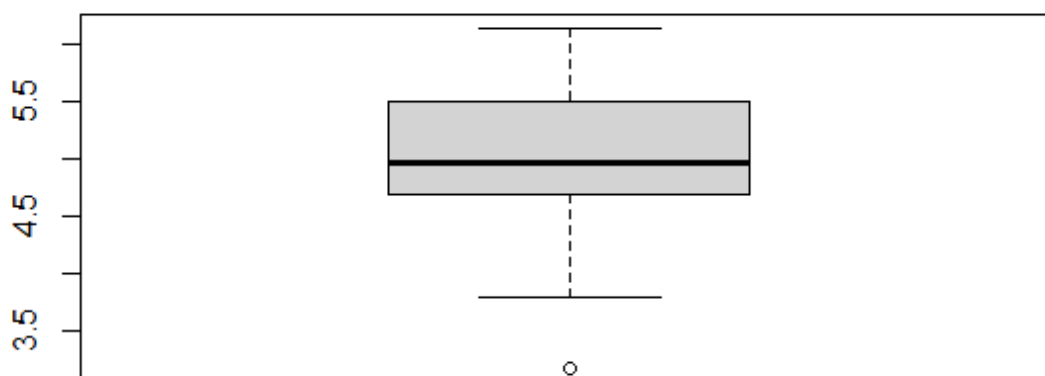
6.1.1 Estatística descritiva dos dados originais

A partir dos dados, foi realizada sua caracterização, a qual segundo Montgomery (2004), consiste em uma medida de tendência central, uma medida de dispersão e a sua distribuição. Nesse sentido, as medidas de tendência central, média e mediana, obtidas são respectivamente 4,973 kgf e 4,97 kgf. Considerando que a faixa de especificação da variável é de 3 a 7 kgf, os valores obtidos atendem-na.

Quanto à dispersão dos dados, o seu desvio padrão amostral é de 0,59 kgf. Complementando, foi construído o Boxplot representado na Figura 3, a fim de avaliar a dispersão e simetria dos dados, bem como a presença de resultados atípicos.

Com base na Figura 3, foi indicado a presença de um possível resultado atípico, o qual se espera que seja indicado também nas cartas controles a serem elaboradas na sequência.

Figura 3 - Boxplot das durezas médias das amostras originais



Fonte: Autora (2022).

No que se refere à distribuição, ela foi testada pelo método de Anderson-Darling indicando que os dados se ajustam à distribuição normal (p-valor > 0,05).

Outro aspecto testado foi a sua medida de curtose, sendo -1,50084, tem-se que a distribuição dos dados quando comparado a uma distribuição normal estão mais afunilados, concentrados, caracterizados por uma curva leptocúrtica.

6.1.2 Estatística descritiva dos dados reamostrados

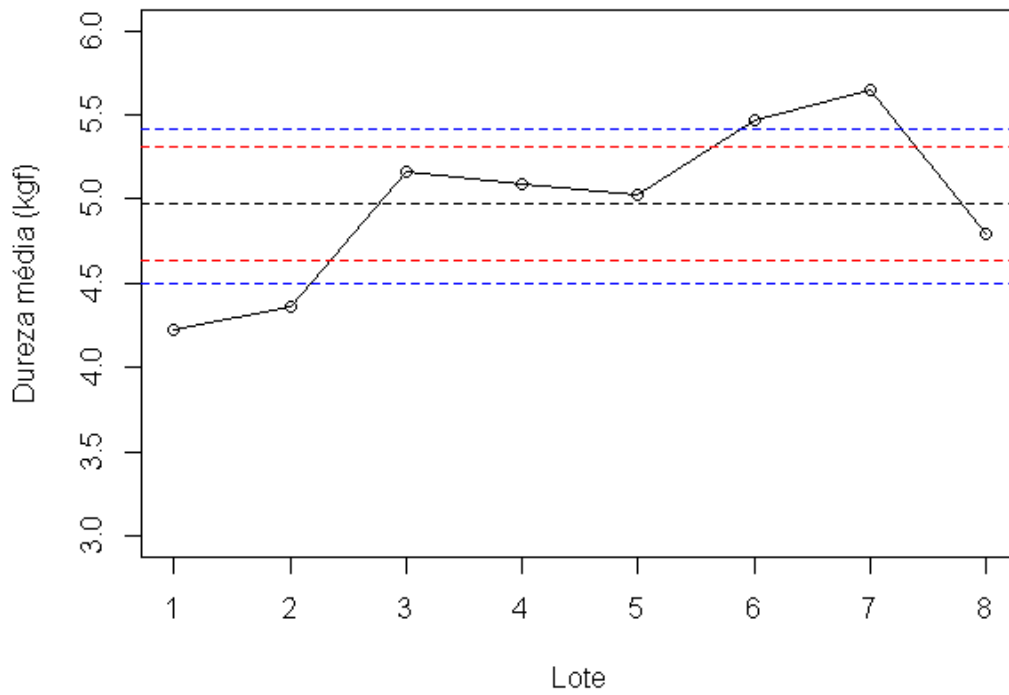
As medidas de tendência central, média e mediana, obtidas são respectivamente 4,962 kgf e 4,97 kgf. Quanto à dispersão dos dados, o seu desvio padrão amostral é de 0,24 kgf.

6.2 CARTA CONTROLE (X-BARRA-R)

As cartas controle \bar{x} e R dos dados originais, bem como dos dados reamostrados foram construídas e agrupadas conforme as Figuras 4 e 5 respectivamente. Uma vez que, de acordo com Montgomery (2004), estão entre as mais importantes e úteis técnicas de controle e monitoramento de processos. Tal relevância e aplicabilidade nos processos da indústria farmacêutica podem também ser constatadas pela utilização destas nos trabalhos dos autores supracitados no capítulo de revisão bibliográfica.

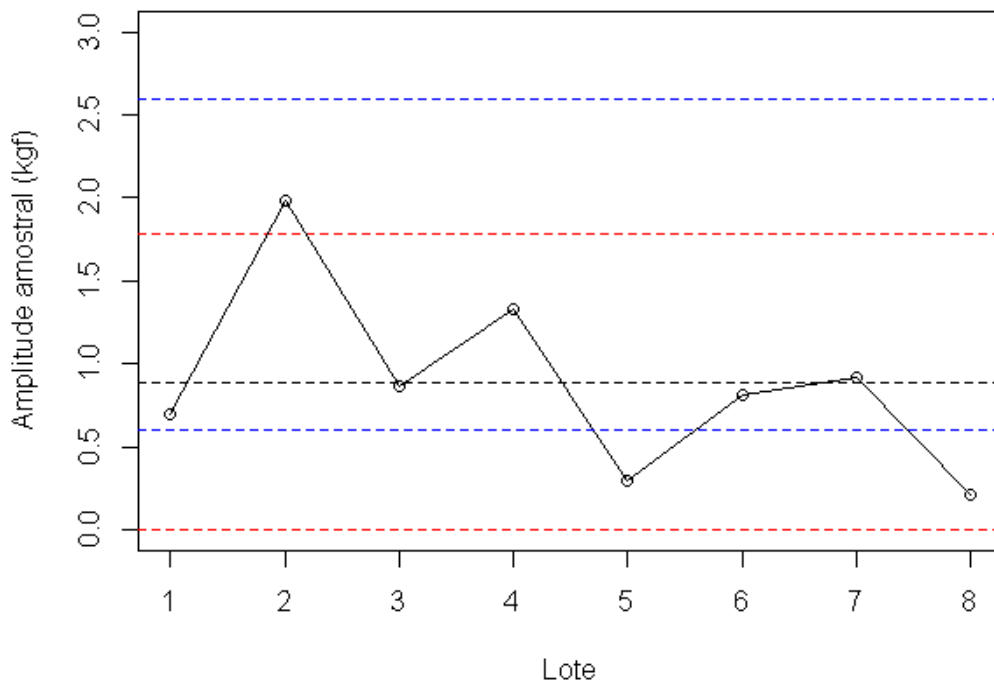
Nas figuras, os LC's obtidos com os dados originais estão destacados em vermelho e com os dados reamostrados em azul, ainda, os oito pontos destacados são referentes aos dados originais.

Figura 4 - Gráfico de controle para monitoramento da média. Em azul os limites obtidos por bootstrap e em vermelho os limites clássicos



Fonte: Autora (2022).

Figura 5 - Gráfico de controle para monitoramento da amplitude. Em azul os limites obtidos por bootstrap e em vermelho os limites clássicos



Fonte: Autora (2022).

Com base nas Figuras 4 e 5, nota-se que os limites de controle foram ligeiramente diferentes, nesse cenário, surge a questão: qual utilizar.

Os limites de controle tradicionais são calculados com base na distribuição normal, em que eles são os valores críticos dessa distribuição, a fim de separar o que é um valor típico de um valor atípico. Nesse contexto, o conhecimento prévio sobre a distribuição dos dados é fundamental, caso contrário os limites de controle estão mais susceptíveis a erros. Segundo Montgomery (2004), a média e o desvio padrão, dados que implicam diretamente no cálculo/definição dos limites de controle, devem ser baseados em pelo menos 20 ou 25 amostras.

Por outro lado, quando se realiza o procedimento de *bootstrap*, ele constrói os seus limites de controle também com base nos valores críticos da distribuição (percentis 2,5% e 97,5%), contudo, esse método introduzido por Efron em 1979 tendo a finalidade de obter informações de características da distribuição de uma variável aleatória, realiza a aproximação de uma distribuição de probabilidade através de uma função empírica de uma amostra finita, construindo a sua própria distribuição.

Avaliando os LC's estabelecidos para a dureza média a partir dos dados originais e das amostras de *bootstrap*, tem-se respectivamente 4,63 a 5,31 kgf e 4,50 a 5,42 kgf. Lê-se que os LC's gerados a partir das amostras *bootstrap* são ligeiramente diferentes pela forma que os valores críticos da distribuição são obtidos e a diferença da própria distribuição. Contudo, uma vez que o LC vindo do *bootstrap* é indiferente ao conhecimento prévio da distribuição seria mais confiável neste cenário e por ser mais amplo evitaria intervenções desnecessárias no processo.

A construção de limites de controle para amplitude tem como objetivo a realização de um controle preventivo para a média, posto que utilizando apenas a carta controle da média pode não ser possível rastrear a variabilidade intra lote.

Com base na figura 5, observa-se que os limites de controle calculados pelo método *bootstrap* foram superiores quando comparados aos limites obtidos pelo método tradicional. Considerando a quantidade pequena de dados originais, pode-se sugerir limites controles não fidedignos, propiciando uma falsa avaliação de ocorrência ou não de resultados atípicos, como observado nos lotes 2, 5 e 8.

Sendo a finalidade dos LC's a criação de cartas controle para o monitoramento dos processos produtivos na fase 3b do ciclo de vida do produto, estes devem ser representativos do processo, contribuindo para evitar possíveis falsas identificações de causas especiais

(resultado atípico) ou a sua não detecção, logo, uma questionável interpretação do estado de controle do processo.

Haja vista a não disponibilidade dos pressupostos sugeridos por Montgomery (2004), em especial os ligados à distribuição, em que estes requisitos também estão citados pelos demais autores referenciados neste trabalho. Quando se tem uma baixa demanda produtiva, como é o caso deste estudo, os limites de controle obtidos a partir das amostras originais (quantidade total de amostras: 8 lotes com 6 observações) podem não serem representativos do processo para o qual está se propondo, proporcionando uma falsa avaliação/interpretação do estado de controle do processo.

Neste caso o método *bootstrap* não paramétrico por possibilitar fazer interferências estatísticas sem a necessidade de pressupostos relacionados ao tamanho da amostra ou distribuição da população demonstra-se mais efetivo e confiável, assim como já demonstrado também pelos autores que o aplicaram em seus estudos com a mesma natureza de escassez de dados.

6.3 INTERVALO DE CONFIANÇA PARA CAPABILIDADE POR *BOOTSTRAP*

Os índices de capacidade são muito úteis como já citado neste trabalho, contudo, alguns autores, como por exemplo, o Montgomery (2004) destaca que as estimativas pontuais de razões de capacidade de um processo são inúteis, quando calculadas com base em pequenas amostras. Por isso, foi calculado um intervalo de confiança *bootstrap* para o índice \hat{C}_{pk}

Um índice \hat{C}_{pk} maior que 1, indica que o sistema está produzindo dentro das especificações ou requisitos. Se o \hat{C}_{pk} for inferior a 1, o sistema está produzindo dados fora das especificações ou requisitos.

O intervalo de confiança obtido foi de 0,872 a 1,427, indicando que talvez o processo possa entregar uma fração de resultados fora da especificação considerável, dessa forma, indicando uma possibilidade de melhora a fim de evitar possíveis falhas no processo.

7 CONCLUSÃO

Desse modo, para situações como essa de baixa demanda produtiva (número reduzido de amostras), os métodos tradicionais para avaliação do estado de controle e a sua capacidade podem não serem robustos ou induzirem a alguns erros gerando retrabalho ou desperdício.

Em razão disso, a técnica baseada na reamostragem *bootstrap* tornou possível uma estimativa robusta do limite de controle e do índice de capacidade, contornando a situação de avaliar o estado de controle num cenário de baixa demanda produtiva. Oportunizando o conhecimento do comportamento do processo, sem demandar um longo período de tempo até que se atinja a quantidade de lotes mínimo para o emprego de técnicas tradicionais, reduzindo gastos e mitigando risco de perdas no processo por não atuação a curto prazo.

Como perspectivas futuras, sugere-se mais trabalhos nesse sentido, visto este ser um estudo de caso e há carência na literatura especializada da aplicação destas técnicas na indústria farmacêutica, a fim de se avaliar os prós e contras.

REFERÊNCIAS

- ALCOFORADO, E. S. **Análise de tempo de sobrevivência via bootstrap de habitantes com câncer da região urano-fosfática do estado de Pernambuco.** Tese (Doutorado em Ciências, Área de Concentração: Dosimetria e Instrumentação) – Universidade Federal, Recife, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/28127>. Acesso em: 19 jun. 2022.
- ALENCAR, J. R. B.; SOUZA JÚNIOR, M. B.; ROLIM NETO, P. J.; LOPES, C. E. Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, 85(3): 115-119, 2004.
- ALVES, E. J. **Métodos de bootstrap e aplicações em problemas biológicos.** Dissertação (Mestrado em Matemática) – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2013. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/11449/94336/1/alves_ej_me_rcla.pdf. Acesso em: 15 abr. 2022.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa – IN nº 138 de 30 de março de 2022.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação. Publicada no DOU nº 62, Seção: 1, Página: 367, publicado em 31/03/2022. Brasília/DF.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa – IN nº 47 de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.** Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 162, p. 96, 22 agosto 2019.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019.** Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 162, p. 64, 22 agosto 2019.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 658 de 30 de março de 2022.** Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 62, p. 320, 31 março 2022.
- BAJGIER, S. M. **The use of bootstrapping to construct limits on control charts:** Proceedings of the Decision Science Institute. San Diego, CA, p. 1611-1613, 1992.
- BASTOS, R. L. **Proposição de testes bootstrap para o índice de qualidade sensorial.** Dissertação (Mestrado em Estatística e Experimentação Agropecuária) – Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2013. Disponível em: http://repositorio.ufla.br/jspui/bitstream/1/1783/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O_Proposi%C3%A7%C3%A3o%20de%20testes%20bootstrap%20para%20o%20%C3%ADndice%20de%20qualidade%20sensorial.pdf. Acesso em: 03 maio 2022.
- BESSEGATO, F. L.; LOURES, P. A.; OLIVEIRA, P. L. F. Desempenho de estimativas bootstrap por subgrupos dos limites de gráficos de controle: um estudo comparativo. In: X Encontro mineiro de engenharia de produção, 2014, Juiz de Fora. **Anais [...].** Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2014.

BEYASTAS, U. Assessment of individual bioequivalence using sufficient bootstrap procedure. **Pharmaceutical statistics: the journal of the pharmaceutical industry**, [S. l.], v. 18, 3. ed. p. 388-398, jan. 2019. Disponível em: <https://doi-org.ez48.periodicos.capes.gov.br/10.1002/pst.1930>. Acesso em: 06 ago. 2021.

BOUCHINHAS, C. C. **Aplicação do controle estatístico de processos (CEP) na avaliação do processo de encapsulamento na indústria farmacêutica**. Monografia (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Instituto de Tecnologia em Fármacos Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2014.

BOYER, M. *et al.* A roadmap for the implementation of continued process verification. **PDA journal of pharmaceutical science and technology**, [S. l.], v. 70, 3. ed. p. 282-292, mai./jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2015.006395>. Disponível em: <https://journal.pda.org/content/70/3/282>. Acesso em: 06 ago. 2021.

CAMPA, C. *et al.* Use of stability modeling to support accelerated vaccine development and supply, **MDPI**, [S. l.] v. 9, 10. ed. p. 2-13, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9101114>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/vaccines>. Acesso em: 19 jun. 2022.

CHERNICK, R. M.; LABUDDE, A. R. **An introduction to bootstrap methods with applications to R**. 1. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011.

CHOWDHURY, R. M. Process capability analysis in pharmaceutical production. **Internacional journal of pharmaceutical and life sciences**, [S. l.], v. 2, 2. ed. p. 85-89, mar. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.3329/ijpls.v2i2.15454>. Disponível em: <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez48.periodicos.capes.gov.br/index.php/buscaador-primo.html>. Acesso em: 10 ago. 2021.

COSTA, H. T. S. **Controle estatístico de processo aplicado a uma linha de medicamento tópico de uma indústria farmacêutica**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal do Amazonas, Amazonas, 2017.

DAS, P.; KUMAR, R. V. S.; MAITY, A. The new paradigm of pharmaceutical process validation: continuous process verification. **Journal of pharmaceutical advanced research**, [S. l.], v. 1, n. 5, p. 261-267, jun. 2018. Disponível em: www.jparonline.com. Acesso em: 20 out. 2021.

DIACONIS, P.; EFRON, B. Computer-intensive methods in statistics. **Sci. Am.**, New York, v. 248, n. 1, p. 116-130, 1983.

DWORNICKA, R.; RADEK, N.; PIETRASZEK, J. The bootstrap method as a tool to improve the design of experiments. **Sciendo**, [S. l.], v.1, n. 1, p. 724-729, 2018.

EFRON, B. Bootstrap methods: Another look at the jackknife. **Ann. Stat.**, Pensilvânia, v. 7, n. 1, p. 1-26, 1979.

EFRON, B. **The Jackknife the Bootstrap and other Resampling Plans**. Philadelphia: SIAM, 1982. 92 p.

EFRON, B.; GONG, G. A leisurely look at the bootstrap, the jackknife and cross validation. **Am. Stat.**, Alexandria, v. 37, n. 1, p. 36-48, 1983.

EFRON, B.; TIBSHIRANI, R. Bootstrap methods for standard erros, confidence intervals and other measures of statistical accuracy. **Stat. Sci.**, Beachwood, v. 1, n. 1, p. 54-75, 1986.

EISSA, E. M. Variable and atribute control charts in trend analysis of active pharmaceutical components: process efficiency monitoring and compartative study. **ITS**, [S. l.], v. 1, p. 31-44, jun. 2018. DOI: 10.31058/j.em.2018.11003. Disponível em: <http://www.itspoa.com/Item/list.asp?id=1577&key1=&key2=EISSA&key3=>. Acesso em: 20 out. 2021.

EISSA, E. M.; HAMED, S. H. Application of statistical quality control tools for monitoring of pharmaceutical product properties. **Pakistan journal of scientific and industrial research series B: biological sciences**, [S. l.], v. 62, n. 1, p. 39-48, abr. 2019. Disponível em: <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez48.periodicos.capes.gov.br/index.php/buscaador-primo.html>. Acesso em: 20 out. 2021.

FDA. Federal Drug Administration. **Guidance for industry – Process validation: general principles and practices**. [S.l.]: Federal Drug Administration, jan. 2011.

GLIND, E. M. M. V. *et al.* Estimating the time to benefit for preventive drugs with the statistical process control method: an example with Alendronate. **Drugs Aging**, n. 33, 2016. DOI 10.1007/s40266-016-0344-7.

JUNIOR, S. G. *et al.* Análise de resíduos no processo de blistagem de comprimidos através do controle estatístico de processo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 529-536, 2012. Disponível em: <https://https://refba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/256>. Acesso em: 20 maio 2022.

KHARUB, M. Integrating the HACCP and SPC for hazard control and process improvement: a case of pharmaceutical industry. **Emerald journals: International journal of pharmaceutical and healthcare marketing**, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 561-586, 2020. Disponível em: <https://www.emerald.com/insight/1750-6123.htm>. Acesso em: 15 set. 2021.

KULKARNI, S.; PANDA, A.; TIWARI, R. Pharmaceutical process validation: a key requirement for quality attribute. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, [S.l.], v. 7, 1. ed. p. 74-77, jan. 2014. Disponível em: <https://rjptonline.org/>. Acesso em: 14 set. 2021.

LIMA, A. A. N.; LIMA, J. R.; SILVA, J. L.; ALENCAR, J. R. B.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; LIMA, L. G.; ROLIM-NETO, P. J. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S.l.], v. 27, n.3, p.177-187, 2006.

MAHAR, P.; VERMA, A. Pharmaceutical process validation: an overview. **International journal of pharmaceutical research and bio-science**, [S.l.], v. 3, n. 4, p. 243-262, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/264634497>. Acesso em: 14 set. 2021.

MONTGOMERY, D. C. **Introdução ao controle estatístico de qualidade**. Rio de Janeiro: LTC, 2004. 489 p.

MURTHY, N.; CHITRA, K. Review article on process validation as a quality assurance tool a theoritical approach. **Internationale pharmaceutica sciencia**, [S.l.], v. 3, 2. ed. p. 6-14,

abr./jun. 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/248707455>. Acesso em: 14 set. 2021.

PDA. Parenteral Drug Association. **Relatório técnico n. 60**. Validação de processo: uma abordagem de ciclo de vida. [S.l.]: Parental Drug Association, 2013.

PÔLHA, M. A. D. **Validação na produção de substâncias ativas para a indústria farmacêutica**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Bioquímica) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, Portugal, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10362/35810>. Acesso em: 20 out. 2021.

PORTA, F. M.; ALVES, F. A. **Life cycle in process validation: continued process verification**. jun. 2020. Disponível em: <https://www.telstar.com/life-cycle-in-process-validation-continued-process-verification/>. Acesso em: 14 set. 2021.

RAMOS, R. F. S. **Aplicação de técnicas estatísticas na qualificação da etapa de compressão na indústria farmacêutica**. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

SANGARI, R. **Establish methodology for estimating process performance capability during the design phase for biopharmaceutical processes**. Dissertação (Mestrado em Administração de Negócios e Engenharia de Sistemas) – Instituto de Tecnologia de Massachusetts, Estados Unidos, 2016.

SINGH, P. S. *et al.* A review on process validation. **PharmaTutor**, [S. l.], v. 4, 12. ed. p. 9-19, 2016. Disponível em: <https://www.pharmatutor.org/articles/a-review-on-process-validation>. Acesso em: 20 out. 2021.

STOMA P.; STOMA M.; DUDZIAK A.; CABAN J. Bootstrap analysis of the production processes capability assessment. **Applied Sciences**, [S. l.], 2019. Disponível em: www.mdpi.com/journal/applsci. Acesso em: 09 jul. 2022.

WU, Z.; WANG, Q. Bootstrap control charts. **Quality Engineering**, [S. l.], v. 9, p. 143-150, 1996.

XU, Z. *et al.* Estimators and confidence intervals of f^2 using bootstrap methodology for the comparison of dissolution profiles. **Elsevier B.V.**, [S. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106449>. Acesso em: 20 out. 2021.

YUGUE, C. S. V. Tendências em validação de processos: o que esperar? **Contract Farma Brasil**, [S. l.], n. 2. fev. ed. p. 6-9, 2014. Disponível em: <http://contractpharmabrasil.com.br/busca.php?tipo=artigo>. Acesso em: 20 out. 2021.

APÊNDICE A - SCRIPTS

```

# Médias

dados<-c(
4.10,3.80,4.22,4.46,4.24,4.50,
3.18,4.14,4.18,4.77,5.16,4.75,
5.74,5.31,4.87,4.93,5.04,5.10,
4.56,5.74,4.68,4.41,5.59,5.56,
4.88,4.97,4.97,5.07,5.10,5.18,
4.97,5.68,5.78,5.57,5.14,5.69,
5.46,5.24,6.16,5.63,5.64,5.78,
4.70,4.78,4.91,4.71,4.90,4.77)

m1<-mean(c(4.10,3.80,4.22,4.46,4.24,4.50))
m2<-mean(c(3.18,4.14,4.18,4.77,5.16,4.75))
m3<-mean(c(5.74,5.31,4.87,4.93,5.04,5.10))
m4<-mean(c(4.56,5.74,4.68,4.41,5.59,5.56))
m5<-mean(c(4.88,4.97,4.97,5.07,5.10,5.18))
m6<-mean(c(4.97,5.68,5.78,5.57,5.14,5.69))
m7<-mean(c(5.46,5.24,6.16,5.63,5.64,5.78))
m8<-mean(c(4.70,4.78,4.91,4.71,4.90,4.77))

x<-c(1,2,3,4,5,6,7,8)
y<-c(m1,m2,m3,m4,m5,m6,m7,m8)
plot(x,y,ylim=c(0,6),ylab="média amostral",xlab="Subgrupos")
lines(x,y)

# Limites clássicos
x_barra_barra<-(m1+m2+m3+m4+m5+m6+m7+m8)/8
abline(h=x_barra_barra,lty=2)
# constante utilizada na elaboração dos limites (n = 6)
A2<-0.483
UCL<-x_barra_barra+(A2*0.7)
LCL<-x_barra_barra-(A2*0.7)
abline(h=UCL,lty=2,col="red")
abline(h=LCL,lty=2,col="red")

set.seed(1)
medias<-matrix(nrow=1000,ncol=1)
for ( i in 1:1000){
medias[i,1]<-mean(sample(dados,6,replace=T))
}
medias
quantile(medias, probs = c(0.025,0.975))
abline(h=4.50,lty=2,col="blue")
abline(h=5.42 ,lty=2,col="blue")

```

```

# Amplitude

```

```

dados<-c(
4.10,3.80,4.22,4.46,4.24,4.50,
3.18,4.14,4.18,4.77,5.16,4.75,
5.74,5.31,4.87,4.93,5.04,5.10,
4.56,5.74,4.68,4.41,5.59,5.56,
4.88,4.97,4.97,5.07,5.10,5.18,
4.97,5.68,5.78,5.57,5.14,5.69,
5.46,5.24,6.16,5.63,5.64,5.78,
4.70,4.78,4.91,4.71,4.90,4.77)

a1<-max(c(4.10,3.80,4.22,4.46,4.24,4.50))-min(c(4.10,3.80,4.22,4.46,4.24,4.50))
a2<-max(c(3.18,4.14,4.18,4.77,5.16,4.75))-min(c(3.18,4.14,4.18,4.77,5.16,4.75))
a3<-max(c(5.74,5.31,4.87,4.93,5.04,5.10))-min(c(5.74,5.31,4.87,4.93,5.04,5.10))
a4<-max(c(4.56,5.74,4.68,4.41,5.59,5.56))-min(c(4.56,5.74,4.68,4.41,5.59,5.56))
a5<-max(c(4.88,4.97,4.97,5.07,5.10,5.18))-min(c(4.88,4.97,4.97,5.07,5.10,5.18))
a6<-max(c(4.97,5.68,5.78,5.57,5.14,5.69))-min(c(4.97,5.68,5.78,5.57,5.14,5.69))
a7<-max(c(5.46,5.24,6.16,5.63,5.64,5.78))-min(c(5.46,5.24,6.16,5.63,5.64,5.78))
a8<-max(c(4.70,4.78,4.91,4.71,4.90,4.77))-min(c(4.70,4.78,4.91,4.71,4.90,4.77))

x<-c(1,2,3,4,5,6,7,8)
y<-c(a1,a2,a3,a4,a5,a6,a7,a8)
plot(x,y,ylim=c(0,3),xlab="Subgrupos",ylab="Amplitude amostral")

# Intervalos clássicos
# Linha central
rbarra=(a1+a2+a3+a4+a5+a6+a7+a8)/8
abline(h= 0.8875,lty=2)

D3<-0
D4<-2.004
LCL <-rbarra*D3
UCL<-rbarra*D4

abline(h=UCL,col="red",lty=2)
abline(h=LCL,col="red",lty=2)

# Marcando semente aleatória para garantir replicabilidade
set.seed(3)
amplitude<-matrix(nrow=1000,ncol=1)
for( i in 1:1000){
r<-sample(dados,6,replace=T)
amplitude[i,1]<-max(r)-min(r)
}
amplitude
quantile(amplitude, probs = c(0.025,0.975))
abline(h=0.6,lty=2,col="blue")
abline(h=2.6 ,lty=2,col="blue")

# ligando os pontos com segmentos
lines(x,y)

# Bootstrap do CPK considerado todos os dados
# fixando semente para garantir replicabilidade
set.seed(1)

# conjunto de dados

```



```

x<-c(
4.10,3.80,4.22,4.46,4.24,4.50,
3.18,4.14,4.18,4.77,5.16,4.75,
5.74,5.31,4.87,4.93,5.04,5.10,
4.56,5.74,4.68,4.41,5.59,5.56,
4.88,4.97,4.97,5.07,5.10,5.18,
4.97,5.68,5.78,5.57,5.14,5.69,
5.46,5.24,6.14,5.63,5.64,5.78,
4.70,4.78,4.91,4.71,4.90,4.77)

# Limites bootstrap.
USLboot<-7
LSLboot<-3

# tamanho do conjunto
length(x)

# média
xm<-mean(x)

# desvio padrão
xs<-sd(x)

# média, desvio padrão, CpkU, CpkL
c(xm,xs,(7-xm)/(3*xs),(xm-3)/(3*xs))

# gráfico qqplot
qqnorm(x)
qqline(x)

# algoritmo bootstrap
require(boot)
bootCpk<-function(x,i){
m<-mean(x[i])
s<-sd(x[i])
CpkU<-(7-m)/(3*s)
CpkL<-(m-3)/(3*s)
return(min(CpkU,CpkL))
}

# Intervalo de confiança bootstrap
bCpk<-boot(x,bootCpk,R=1000)
boot.ci(bCpk)

```